

Die geschichtliche Entwicklung der chemischen und pharmakologischen Mutterkornforschung bis zum Jahre 1918

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

IRMA STEINER

aus Hersiwil (Sol.)

BASEL 1951

Buchdruckerei Hugo Berchten, Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Die geschichtliche Entwicklung der chemischen
und pharmakologischen Mutterkornforschung
bis zum Jahre 1918**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel**

vorgelegt von

IRMA STEINER

aus Hersiwil (Sol.)

BASEL 1951

Buchdruckerei Hugo Berchten, Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. *E. Rothlin*.

Tag der Promotion: 16. Juli 1949.



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Frühere geschichtliche Darstellungen	7
Ueber Namen und Entwicklungsgang des Mutterkorns	10
Früheste Hinweise über die Anwendung des Mutterkorns	12
Chemische Forschungen	15
Pharmakologische und klinische Untersuchungen	27
Zeittafel	37
Allgemeine Literatur- und Quellenangaben	42
Spezielles Literaturverzeichnis	42

Einleitung

Das Mutterkorn, jene eigentümliche auf der Roggenähre sich bildende Dauerform des Pilzes *Claviceps purpurea*, hat seit alten Zeiten bis in unsere Tage rege Forschertätigkeit auszulösen und zu unterhalten vermocht. Im Mittelalter waren es vor allem die zahlreichen Epidemien, die dem Mutterkorn eine allerdings traurige Berühmtheit eintrugen. Später gelangte es vorerst in den Händen von Hebammen zu gewisser medizinischer Bedeutung, während den Aerzten seine Anwendung noch unbekannt war. Von Hebammen auf die vortreffliche Wirkung in der Geburtshilfe aufmerksam gemacht, nahmen nach und nach auch einzelne Aerzte die Droge in ihren Arzneischatz auf. Dadurch wurde das wissenschaftliche Interesse angeregt, und sowohl Chemiker und Apotheker, als auch Pharmakologen und Mediziner bemühten sich und bemühen sich heute noch darum, die wirksamen Prinzipien des Mutterkornes zu isolieren und ihre pharmakologischen Eigenschaften zu ergründen. Seit ungefähr 130 Jahren wird unermüdliche Forscherarbeit geleistet, und noch harren einzelne Probleme ihrer endgültigen Abklärung. Es ist äusserst anregend, die mannigfaltigen Versuche, die auf chemischem und pharmakologischem Wege unternommen worden waren, eingehend zu studieren. Wie oft glaubte doch der Forscher, endlich die ersehnte Wirksubstanz in den Händen zu haben, und wie häufig wurden seine Hoffnungen enttäuscht. Erst schrieb man einem oder mehreren Alkaloiden die spezifische Mutterkornwirkung zu. Später jedoch war die Ansicht vorherrschend, dass Amine die Uteruskontraktionen auslösten, oder dass Harze oder Säuren dafür verantwortlich seien. Die äusserst komplizierte Zusammensetzung der Alkaloide erschwerte ihre Reindarstellung. Das erste in absolut reinem Zustande gewonnene Alkaloid war das von *Stoll* (1918) isolierte Ergotamin. Die ursprünglich als einheitlich angesehenen Substanzen Ergotin (Tanret [1875], Barger und Carr [1906], Kraft [1906]) und Ergotoxin (Barger und Carr [1906], Kraft [1906]) erwiesen sich nach den neuesten Unter-

suchungen von *Stoll* und *Hofmann* (1943) ⁶³ als wechselnde Gemische des Ergocristins, Ergokryptins und Ergocornins, resp. ihrer Isomeren.

In der vorliegenden Studie soll versucht werden, in chronologischer Reihenfolge über die wichtigsten chemischen und pharmakologischen Arbeiten zu berichten, die bis zum Jahre 1918 als Beiträge zur Mutterkornforschung erschienen sind. Frühere geschichtliche Darstellungen sollen einer kritischen Würdigung unterzogen werden, und ausserdem mögen noch Hinweise über das Wesen und die Entwicklung des Mutterkorns Berücksichtigung finden.

Frühere geschichtliche Darstellungen

Sehr zahlreich sind die Publikationen über Mutterkornepidemien sowohl des Mittelalters als auch der letzten Jahrhunderte, während nur wenige Arbeiten sich mit der Entwicklung der Mutterkornforschung befassen. Da die ersten zuverlässigen Mitteilungen über die medizinische Anwendung des Mutterkorns mit dem Beginn des 19. Jahrhunderts zusammenfallen, stammen auch die frühesten Berichte aus jener Epoche.

Im Jahre 1838 erschien eine Dissertation von Erwin *Etzrodt*, betitelt: „Das Mutterkorn“. Sie vermittelt uns ein Bild der damaligen Ansicht über Mutterkorn. Einleitend äussert sich der Autor über die widersprechenden Meinungen, die von den Aerzten in bezug auf die Wirksamkeit des Mutterkorns vertreten wurden. Auch herrschte keine Einigkeit über die Form der Anwendung und die Grösse der Gabe. Die botanischen Kenntnisse über das Wesen des Mutterkorns sind noch nicht restlos abgeklärt. „*Secale cornutum* wird teils als Pilz, teils als Krankheit der Gräser, teils als durch Pilze veränderter Fruchtknoten des Roggens betrachtet.“ In weiteren Abschnitten werden die chemischen Arbeiten von *Vauquelin* gewürdigt, die der Autor durch eigene Versuche ergänzt, ohne dabei wesentliche Fortschritte zu erzielen. Es scheint unmöglich zu sein, präzise Angaben über die früheste medizinische Anwendung zu machen. Ausser Zweifel ist Mutterkorn schon lange als Volksheilmittel bekannt und bei den Hebammen sehr geschätzt. Die älteste geschriebene Stelle über Mutterkorn findet der Autor bei *Thalius* (1588). Trotz glänzender Urteile amerikanischer (*Stearns, Prescott*) und französischer Aerzte (*Bordot, Desgranges*) über die prompte und zuverlässige Wirkung von Mutterkornauszügen empfiehlt er grösste Vorsicht bei seinem Gebrauche und warnt vor üblen Zufällen.

Kobert's Beitrag „Zur Geschichte des Mutterkorns“ (1889)⁴⁶ wurde von mehreren Autoren scharf kritisiert (*Husemann, Barger*). *Kobert* hatte es unternommen, hauptsächlich die antiken Pflanzenwerke auf Hinweise zu untersuchen, die mit Mutterkorn in Beziehung gebracht werden

könnten. Er führt zahlreiche Beispiele aus den Werken von Plinius, Plautus, Columella, Hippokrates, Dioskurides und Galen an, um den Beweis zu erbringen, dass Mutterkorn schon in der Antike bekannt gewesen sei. *Husemann* bestreitet dies ganz entschieden und begründet seine Meinung damit, dass zur Zeit des klassischen Altertums in der Mittelmeergegend kein Roggen angebaut worden sei. Auch *Barger* schliesst sich der Kritik *Husemann's* an, indem er es in unbedingt überzeugender Weise unternimmt, die von *Kobert* zitierten Stellen zu interpretieren und daraus den Schluss zu ziehen, dass Mutterkorn in der Antike wohl kaum eine Rolle gespielt haben dürfte.

Kobert stellte auch die wichtigsten chemischen und pharmakologischen Veröffentlichungen über Mutterkorn zusammen (in „Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie“, 2. Aufl. 1908). Seine kritische Darstellung beleuchtet allzu sehr seinen eigenen und daher richtig erscheinenden Standpunkt, so dass einzelne Autoren kaum erwähnt, andere dagegen über Gebühr gelobt werden.

Eine ähnliche Zusammenstellung unternahm auch *Crawford* (1911), wobei er sich mit einer Auswahl aus den wichtigsten Arbeiten begnügte, dabei aber vermehrtes Gewicht auf die pharmakologischen Versuche legte.

Tschirch (1917) vermittelte einen Ueberblick über die wesentlichsten Forschungsergebnisse der letzten hundert Jahre. Neben Originalarbeiten lieferten ihm die Uebersichtsreferate von *Kobert* und *Crawford* das Material für seine Publikation. In seinem „Handbuch der Pharmakognosie“ (1923) widmete er ein grösseres Kapitel dem Mutterkorn. Kurze geschichtliche Hinweise sowie eine Wiederholung der wichtigsten Tatsachen aus der oben besprochenen Arbeit bilden den Rahmen um die rein pharmakognostische Schilderung.

Den bedeutendsten Beitrag lieferte *Barger* (1931) mit seinem Buch: „Ergot and Ergotism“ (London). *George Barger* (geb. 1878), der nach chemischen Studien in Cambridge und London seit 1919 als Professor der medizinischen Chemie an der Universität Edinburgh tätig ist, war selbst in entscheidender Weise an der chemischen Forschung beteiligt. Auf Grund sorgfältigster Quellenstudien suchte er in einem ersten historischen Abschnitt die frühesten Angaben über die Anwendung des Mutterkorns zu ergründen. In ausführlicher und erschöpfender Weise behandelte er die Mutterkornepidemien, und eine ausgezeichnete Darstellung erfuhr die botanische Beschreibung. In weiteren Kapiteln schilderte der Autor die chemischen und pharmakologischen Forschungen.

Während die Veröffentlichungen des 19. Jahrhunderts nur kurz gestreift wurden, beschrieb der Verfasser besonders eingehend die zu Beginn des 20. Jahrhunderts erschienenen Arbeiten, an denen er in Arbeitsgemeinschaft mit dem Physiologen *Dale* bedeutenden Anteil hatte.

Hermann *Brütting* (1937) berichtete in seiner Dissertation: „Die Mutterkornforschung, ihre geschichtliche Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der neuesten Ergebnisse“, vorwiegend über klinische Erfahrungen mit modernen Mutterkornpräparaten. Seiner geschichtlichen Einleitung sowie seiner Schilderung der Mutterkornepidemien diente das Werk *Barger's* als Vorbild.

Ueber Namen und Entwicklungsgang des Mutterkorns

Neben der heute allgemein gebräuchlichen Bezeichnung Mutterkorn für *Secale cornutum* gab es früher im deutschen Sprachgebiet noch eine ganze Reihe anderer Namen. So erwähnt *Tschirch* z. B. Roggenbrand, Kribelkorn, Hungerkorn, Zapfenkorn, Rockenmutter, Mehlmutter, Schwarzkorn, Hahnensporn, Krähenkorn. Der Name Mutterkorn soll mythologischen Ursprungs sein und auf dem Glauben beruhen, dass beim Wogen des Kornes die Kornmutter über das Feld fahre und die ihr heiligen schwarzen Körner, die sogenannten Kornmutterkörner, austreue. In einigen Gegenden Deutschlands war diese sagenhafte Gestalt männlichen Geschlechts, so dass der Korngestalt als Kornvater angesprochen wurde.

Zahlreich sind auch die lateinischen Namen, die in früheren Pflanzenwerken anzutreffen sind. So findet man in *Lonicer's* Kräuterbuch die Bezeichnung *Clavus siliginis*, *Thalius* spricht von *Secalis mater*, was *Köhler* (1887)⁴⁷ so zu erklären sucht, dass die entarteten Körner an Grösse die übrigen weit überragen. *Bauhin* erwähnt den Namen *Secale luxurians*, und Bezeichnungen wie *Spermædia clavus*, *Sphacelia segetum*, stammen von Botanikern, die sich an der Aufklärung der Entwicklungsgeschichte beteiligten.

Ueber die Entwicklung des Mutterkorns herrschten während langer Zeit sehr verschiedene Meinungen. *Thalius* (1588) vertrat die Ansicht, dass erhöhter Saftgehalt nach häufigem Regen die Missbildung verursache. Auch glaubte man, dass Mutterkorn infolge einer Verwundung des Fruchtknotens durch Insekten sich entwickle, oder man hielt abnorme Vegetationsverhältnisse, namentlich mangelhafte Befruchtung und schlechte Ernährung für die Ursache.

Geoffroy (1711)³³ vermutete, Mutterkorn sei ein Pilz, eine Meinung, die später *de Candolle* (1815) übernahm, indem er Mutterkorn als Pilz der Gattung *Sklerotium* betrachtete und als *Sklerotium clavus* DC bezeichnete.

Léveillé (1827) ⁵³ nannte das Konidien erzeugende Mycelium *Sphacelia segetum* und hielt es für eine neue Pilzart der Ordnung der Gymnomyceten. Er gab folgende Beschreibung: Der Pilz befindet sich auf der Spitze der unentwickelten Fruchtknoten des Roggens als ungestaltete, klebrige, übelriechende Flüssigkeit. Der Fruchtknoten erscheint als schwärzlicher Punkt, der sich zum bekannten Mutterkorn entwickelt. Unter *Sphacelia segetum* soll nur der weissliche Teil verstanden werden, der das Mutterkorn überragt, und der in der Apothekerware fast vollständig fehlt, während mit dem Namen *Spermoedia* von *Fries* (1823) das Mutterkorn selbst bezeichnet wird.

Quekett (1841) ⁷⁰ war der Ansicht, dass die Mutterkornbildung eine Krankheit des Roggens darstelle, die durch einen Pilz, nämlich *Ergotaetia abortifaciens*, hervorgerufen werde.

Der Botaniker *Fée* (1843) ²⁹ gab dem Mutterkorn den Namen *Nosocarya* (= krankes Korn), worin er seine Ansicht zum Ausdruck brachte, dass der Fruchtknoten durch die Entwicklung der *Sphacelia* in der Blüte auf anormale Weise hypertrophiere.

Die Aufklärung des Entwicklungsganges erfolgte durch *Tulasne* (1853) ⁸⁸. Er stellte fest, dass die verschiedenen Formen, Mycel, Sklerotium und keimender Fruchtkörper, nichts anderes als drei aufeinanderfolgende Stadien eines einzigen, zweijährigen Pilzes sind. Er nannte den Pilz *Claviceps purpurea*, und sah im Sklerotium ein Zwischen- oder sogenanntes Dauerstadium, wie es bei vielen Pilzarten vorzukommen pflegt. Während der Roggenblüte bildete die *Sphacelia* reichlich Konidien, wobei das Mycel allmählich ins Sklerotium überging.

Kühn (1865) ⁴⁹ vervollständigte den Entwicklungsgang von *Tulasne*, indem er nachwies, dass die in langen Schläuchen erzeugten und deshalb als Askosporen bezeichneten Sporen auf der Blüte des Roggens wiederum Mutterkornbildung hervorrufen.

Die Erkenntnis verschiedener biologischer Rassen des Mutterkorns ist erst neueren Datums. Sie wurde durch Infektionsversuche, die *Stäger* (1903) ⁷⁸ im botanischen Institut der Universität Bern ausführte, sichergestellt. Roggenmutterkorn kann z. B. auf *Anthoxanthum odoratum* und *Hordeum murium* übertragen werden, nicht aber auf *Lolium perenne*.

Früheste Hinweise über die Anwendung des Mutterkorns

Die folgenden Angaben beruhen nicht auf eigenen Quellenstudien, sondern auf Forschungsergebnissen verschiedener, namentlich aufgeführter Autoren.

Nach *Schelenz* (Geschichte der Pharmazie, 1904) soll die Einwirkung des Mutterkorns auf die Gebärmutter den Hebräern schon längst bekannt gewesen sein. Im persischen Arzneischatz sei Mutterkorn wahrscheinlich unter dem furchtbaren Gift ISRIQ oder QURUN zu suchen, das in der Aehre vorkomme und wie Aloexylon (schwarz) aussehe. Auch in der alt-chinesischen Medizin sei Mutterkorn als Heilmittel häufig gebraucht worden.

Kobert (Historische Studien 1889) befasste sich mit der alt-griechischen und römischen Medizin. Er hält den gegen Frauenkrankheiten empfohlenen Lolch für identisch mit *Secale cornutum*, auch ist er der Ueberzeugung, dass der Ergotismus den Griechen bekannt gewesen sein musste. Er zitiert viele Stellen aus den Werken von Theophrast, Dioskurides, Plinius und Galen, die er mit Mutterkorn in Beziehnug bringt.

Bei *Schelenz* finden sich auch Hinweise auf die arabische Medizin. Der bedeutendste arabische Arzt, Avicenna (980–1037) habe Mutterkorn wahrscheinlich gekannt, worauf gewisse Stellen in seinem „Canon medicinae“ hindeuteten. Ein anderer arabischer Heilkundiger, Ibn Beitar (1197–1248), dürfte ebenfalls Kenntnis von der Droge gehabt haben, weil er ihre Wirkung unzweifelhaft mit Ergotismus-Symptomen schilderte.

Nach *Barger* (Ergot and Ergotism 1931) sind die ersten bestimmten und unmissverständlichen Berichte über Mutterkorn in den Pflanzenbüchern (herbals) der 2. Hälfte des 16. Jahrhunderts zu suchen. An erster Stelle erwähnt er das „Kräuterbuch“ von *Lonicer* (1582). *Lonicerus* (1528–1686) war Stadtarzt in Frankfurt a. M., er wandte

seine Aufmerksamkeit der Herausgabe des Kräuterbuches von *Roesslin* zu und hatte damit einen ungewöhnlichen Erfolg. Er gab das Werk sowohl in dessen alter Form heraus — und zwar viermal innerhalb der Jahre 1557–1577. — als auch in völlig umgearbeiteter Fassung unter seinem eigenen Namen. Dieses Kräuterbuch hat ihm zu einer Art Unsterblichkeit verholfen, denn bereits zu seinen Lebzeiten erschien es in etwa 8 Auflagen, und nach seinem Tode wurde es noch ungefähr zwölfmal gedruckt. Die erste deutsche Ausgabe stammt aus dem Jahre 1557. *Barger* weist ausdrücklich darauf hin, dass entgegen den Angaben anderer Autoren (*Kobert*, *Heusinger*) erst die Ausgabe von 1582 eine Notiz über Mutterkorn enthalte, und zwar in Form eines Anhanges zur Beschreibung des Roggens. *Lonicer* spricht „von den Kornzapfen, lat. clavi siliginis“, er beschreibt sie als lange, schwarze Zapfen, die zwischen dem Korn in der Aehre herauswachsen, und die als bewährtes Mittel zur Erregung von Wehen dienen, wenn man einige Male drei Stück einnimmt.

Einige Jahre später wurde Mutterkorn auch von *Thalius* in seinem Werk „*Sylva Hercynia*“ erwähnt (1588). Er widmet einen längeren Abschnitt der Schilderung einer Krankheit des Roggens: „In Thüringen nennt man diese Art fehlerhaften Wuchses gewöhnlich Mutterkorn oder Rockenmutter, es wird auch als Blutstillungsmittel gebraucht. Die Art und Weise dieses Misswuchses habe ich im Jahre 1575 an Roggenhalmen beobachtet. In diesem Jahre fielen, vornehmlich um die Blütezeit, häufige Regengüsse, auf welche eine gesteigerte Sonnenglut folgte.“

Bauhin (1596) berichtete in seiner Schrift „*Phytopinax*“ von einem „secale luxurians“ und fügte Bemerkungen über seine Verwendbarkeit hinzu. *Caspar Bauhin* (1560–1624) war der Sohn eines hugenottischen Arztes, er verlebte seine Jugendzeit in Basel, wo er später Professor wurde. Er galt als einer der besten Pflanzenkenner seiner Zeit. In seinem oben erwähnten Werk beschrieb er gegen 6000 Pflanzen mit all ihren Synonymen seit ältesten Zeiten, ein noch heute wertvolles Hilfsmittel für die Kenntnis der botanischen Nomenklatur. Eine spätere Ausgabe wurde durch seinen Sohn besorgt und trägt den Titel: *Theatrum botanicum* (1658). Sie enthält einen Holzschnitt, der wohl die erste Abbildung des Mutterkorns sein dürfte.

Trotz den Erwähnungen in Kräuterbüchern und Hinweisen auf seine medizinische Verwendbarkeit blieb Mutterkorn während langer Zeit das Geheimmittel der Hebammen. *Desgranges* aus Lyon berichtete von einer

Hebamme, die Mutterkorn regelmässig als Dekokt verabreichte, worauf der junge Arzt die Droge selbst zu verordnen begann (1777). Seine Beobachtungen mit dem „poudre obstétricale“ teilte er jedoch erst viel später mit (1818), nachdem bereits der amerikanische Arzt *Stearns* (1808)⁷⁹ und der junge Gelehrte *Prescott* (1813)⁶⁹ ihre Erfahrungen veröffentlicht hatten. *Stearns* lobte Mutterkorn unter dem Namen „pulvis parturiens“ als ein zuverlässiges, die Wehen förderndes Mittel ohne unangenehme Nebenwirkungen. *Prescott's* Publikation trug hauptsächlich dazu bei, das Interesse für den Gebrauch des Mutterkorns bei den Aerzten in Europa zu wecken und ermutigte *Desgranges* (1818)²⁰ zu seiner Mitteilung. In Frankreich bürgerte sich der Gebrauch des Mutterkorns auch viel rascher ein als in den übrigen europäischen Ländern. *Villeneuve* (1827)⁹³ zählte bereits über 90 Publikationen, wovon mehr als die Hälfte von französischen Autoren verfasst worden waren. Allgemein wurde Mutterkorn erst anerkannt, nachdem es Aufnahme in die offizinellen Arzneibücher gefunden hatte. Im Jahre 1820 erschien es in der amerikanischen Pharmakopoe, 1836 im englischen Arzneibuch und 1839 im französischen Codex.

Chemische Forschungen

Gelegentliche Mitteilungen über chemische Untersuchungen an Mutterkorn stammen bereits aus dem 18. Jahrhundert. Während *Daumius* (1717) von einem alkalischen Prinzip berichtete, konnte der französische Abt *Tessier* (1777) Pigmente und fettes Oel nachweisen. Diese ersten Versuche dienten dem Zwecke, auch auf chemischem Wege den Beweis zu erbringen, dass Mutterkorn als Ursache des Ergotismus in Betracht komme. Durch Fütterungsversuche an verschiedenen Haustieren hatte man bereits seine giftigen Eigenschaften erkannt. Als zu Beginn des 19. Jahrhunderts das Mutterkorn von einzelnen Aerzten zu medizinischen Zwecken gebraucht wurde, begannen sich zahlreiche Forscher der Aufgabe zuzuwenden, nach dem therapeutisch wertvollen Inhaltsstoff zu suchen. Die erste systematische Analyse führte *Vauquelin* (1816) aus. Er isolierte folgende Stoffe:

1. Eine gelblich gefärbte Substanz von fischähnlichem Geschmack, löslich in Alkohol.
2. Ein fettes Oel von süßem Geschmack.
3. Eine violett gefärbte Substanz, die sich auf Woll- und Seidenewebe färben liess.
4. Eine freie Säure.
5. Eine stickstoffhaltige Substanz, die bei der Destillation Ammoniak und ein fettes Oel lieferte.
6. Freies Ammoniak.

Aehnliche Resultate teilte *F. X. Pettenkofer* (1817) mit. Merkwürdigerweise war er der Ansicht, noch zusätzlich phosphorsaures Morphin gefunden zu haben.

Einen bedeutenden Beitrag zur Erforschung der chemischen Bestandteile des Mutterkorns leistete *Wiggers* (1831)⁹⁷. Seine vortreffliche Abhandlung, die als Preisarbeit ausgezeichnet worden war, trägt den Titel: „Inquisitio in *Secale cornutum* respectu imprimis habito ad eius ortum,

natura et partes constituentes, nominatim eas, quibus vires medicinales adscribendæ sunt.” Er befreite zuerst das gepulverte Material mit Aether vom fetten Oel. Darauf extrahierte er mit siedendem Alkohol, dampfte die so erhaltene Tinktur ein, und behandelte den Rückstand mit Wasser. Das Ungelöste bezeichnete er als Ergotin. Ausserdem isolierte er einen wasserlöslichen Körper, den er vegetabilisches oder Pflanzen-Osmazom nannte. Ferner beschrieb *Wiggers* eine Zuckerart, die in der Folge *Mitscherlich* (1858) ⁶² eingehend untersuchte und als Mykose bezeichnete.

Der Apotheker *Oost* (1836) ⁶⁴ aus Gent empfahl ein aetherisches Mutterkornextrakt, dem er grosse Wirksamkeit zuschrieb. Es bestand hauptsächlich aus Mutterkornöl, das je nach dem Wassergehalt des verwendeten Aethers noch geringe Mengen von Alkaloiden enthielt. *Wright* (1840) ⁶⁹ bestätigte den günstigen Effekt dieses Präparates, während *Arnal* (1848) ¹ jede Wirkung heftig bestritt. Nachprüfungen haben ergeben, dass reines Mutterkornöl sicher wirkungslos ist. In reinem Zustande kann es erhalten werden, wenn scharf getrocknetes Mutterkorn mit wasserfreiem Aether zur Verarbeitung gelangt. Dieses fette Oel ist von gelblicher Farbe, nicht trocknend, verseifbar und enthält kleine Mengen Harz und Cholesterin. (*H. Ludwig* [1869] ⁵⁷ und *Ganser* [1870] ³²). Nach *Perret* (1882) ⁶⁷ soll, alten italienischen Manuskripten zufolge, Mutterkornöl mit faulem, menschlichem Harn mazeriert worden sein und in dieser Form das berüchtigte Gift der Borgia gebildet haben. Ausserdem fügte *Perret* hinzu, dass nach seiner Meinung der Ergotismus nur auf der Anwesenheit des Mutterkornöles beruhe, während entöltes Mutterkorn keinerlei Giftwirkung zeige.

Hermann (1871) ³⁷ machte die Beobachtung, dass durch Erwärmen des Aetherextraktes mit Aetzkali Ammoniak und Trimethylamin in Freiheit gesetzt werden. Er glaubte daher, dass das Ergotin *Wiggers* ein propylaminhaltiges Harz sei. Aus Blut erhielt er nach Destillation mit Kalkhydrat ebenfalls Propylamin (= Trimethylamin), also folgerte er aus diesem Verhalten, Mutterkorn müsse vegetabilisches Blut (!) enthalten.

Unter dem Namen ‚Extractum hæmostypticum‘ brachte der Apotheker *Bonjean* (1842) ¹⁰ in Chambéry ein von den Aerzten warm empfohlenes Mutterkornextrakt in den Handel. Er zog pulverisiertes Mutterkorn mit Wasser aus und erwärmte die Extraktflüssigkeit auf dem Wasserbad, wobei verschiedene Substanzen einen unlöslichen Niederschlag bildeten. Das klare Filtrat wurde eingeeengt und mit einem Ueberschuss an Alkohol

versetzt, der entstandene Niederschlag entfernt und erneut auf ein bestimmtes Volumen eingedampft. Während Jahrzehnten wurde dieses Präparat in den Apotheken unter dem Namen ‚Ergotin Bonjean‘ geführt und diente als Vorbild der in den europäischen Ländern officinellen Mutterkornextrakte.

F. L. Winckler (1852)⁹⁸ beschrieb eine flüchtige Base, die er durch Destillation eines aetherischen Extraktes mit Kalkhydrat erhielt und die er Secalin nannte. Er glaubte, in ihr die Trägerin der spezifischen Mutterkornwirkung zu sehen.

Eine flüchtige Säure, die Ergotsäure, sowie zwei amorphe Alkaloide konnte *W. T. Wenzell* aus dem Mutterkorn gewinnen (1864)⁹⁵. Zur Darstellung der Alkaloide fällte er ein wässriges Mutterkornextrakt mit Bleiessig, um Ballaststoffe zu beseitigen. Das Filtrat wurde mit Quecksilberchlorid und Kaliumbikarbonat behandelt, der entstandene Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt, und die beiden Alkaloide mit Hilfe ihrer Quecksilberverbindungen getrennt. Die erhaltenen Substanzen waren amorph, löslich in Wasser und in Alkohol und gaben Niederschläge mit Phosphormolybdänsäure. *Wenzell* nannte sie Ekbolin und Ergotin, wobei er dem Ekbolin die für den Geburtshelfer so wichtige, uteruskontrahierende Wirkung zuschrieb. Einige Forscher (*Hermann* und *Ganser*) bestätigten das Vorkommen zweier Alkaloide, während andere Autoren (*Manassewitz* und *Haudelin*) gewisse Zweifel hegten. Jedenfalls gelang ihre Isolierung in reinem Zustande nicht.

Wernich (1872, 1874)⁹⁶ hielt die wirksame Substanz — im Gegensatz zu *Wenzell* — für eine wasserlösliche Säure, die er Sklerotsäure nannte. Die meisten ihrer Salze lösten sich ebenfalls leicht in Wasser. Ihre Alkalisalze waren in frischem Zustande dialysierbar und bildeten die nach der Meinung des Autors therapeutisch wertvollen Substanzen des „Ergotinum dialysatum *Wernich*“.

Unter den verschiedenen Autoren herrschte Unstimmigkeit über die Natur der neu aufgefundenen Säure. *Buchheim* (1874)¹³ hielt sie für unreine Milchsäure, andere Forscher (*Leri*, *Manassewitz*) waren der Ansicht, es müsste sich um Ameisen- oder Phosphorsäure handeln.

Dragendorff und *Podwyssotzky* (1877)²³ reinigten die von *Wernich* dargestellte Säure weitgehend durch Dialyse. Sie stellten fest, dass nur ein Teil dieser Säure diffusionsfähig war, den sie Sklerotinsäure nannten, während sie den zurückbleibenden Anteil als Skleromucin bezeichneten. Sie hielten beide Komponenten für uteruswirksam. Ausserdem isolierten

die beiden Forscher einige Farbstoffe und beschrieben ihre chemischen Eigenschaften. Skleroxanthin ist von gelber Farbe und löslich in Aether und Alkohol. Sklererythrin wurde als wichtigster Farbstoff des Mutterkorns betrachtet, da auf ihm die zum Nachweis der Droge in Brot und Mehl dienende Reaktion beruhte (*Jacobj* 1864). Eine Farbstoffsäure, Fusko-sklerotinsäure genannt, soll im Mutterkorn reichlich vorhanden sein. Das Sklerojodin zeichnete sich durch intensive Violettfärbung seiner Lösungen in Kalilauge und konzentrierter Schwefelsäure aus. Im Laufe der Farbstoffuntersuchungen stiessen die beiden Forscher auch auf einen basischen Körper, der Alkaloidcharakter zeigte. Seines bitteren Geschmacks wegen nannten sie ihn Pikrosklerotin.

Immer häufiger wurde die Ansicht geäussert, dass alkaloidartige Substanzen für die therapeutische Mutterkornwirkung verantwortlich gemacht werden müssten. So untersuchte *Blumberg* (1878)⁸ auf Veranlassung von *Dragendorff* die bis jetzt aufgefundenen Alkaloide. Die von *Wenzell* isolierten Körper Ekbolin und Ergotin hielt er für identisch und war von der Existenz nur eines einzigen Alkaloides überzeugt. Das Pikrosklerotin *Dragendorff's* untersuchte er eingehend auf chemischem und pharmakologischem Wege.

Zweifel (1875)¹⁰⁰ beteiligte sich ebenfalls an der Gewinnung und Reinigung der *Dragendorff'schen* Sklerotinsäure. Seine Darstellungsmethode wich in einzelnen Punkten von der ursprünglichen ab, wodurch er eine grössere Reinheit des Endproduktes erzielte. Seine ebenfalls leicht wasserlösliche Säure erhielt den Namen Ergotinsäure.

Bedeutende Beiträge zur Erforschung der Mutterkorninhaltsstoffe steuerte der Pariser Apotheker *Tanret* (1875)⁸³ bei. Als erster Forscher konnte er die Gewinnung eines Alkaloides in kristalliner Form mitteilen. Zur Darstellung dieser Substanz versetzte er einen alkoholischen Auszug mit etwas Natronlauge und destillierte den Alkohol ab. Zurück blieb eine seifenähnliche Emulsion, die mit Aether behandelt wurde. Mit einer wässerigen Zitronensäurelösung wurden dem Aether die basischen Substanzen entzogen, und nach Zugabe von Kaliumkarbonat zur sauren, wässerigen Lösung bis zur alkalischen Reaktion erfolgte Ausschüttlung mit Aether. Aus dem Aether kristallisierten beim freiwilligen Verdunsten lange, weisse Nadeln, die sich gut in Aether, Chloroform und Alkohol lösten, in Wasser aber unlöslich waren. Beim weiteren Eindunsten des Aethers wurde eine amorphe Fraktion erhalten. *Tanret* war der Ansicht, das kristalline und das amorphe Alkaloid seien identisch, was

jedoch später von *Barger* und *Kraft* bestritten wurde. Auch glaubte er, sein Ergotin in sei das allein wirksame Prinzip des Mutterkorns, eine Behauptung, die in der Folge zahlreiche Autoren auf Grund von Tierversuchen und klinischen Beobachtungen ablehnten (*Galippe* und *Budin* [1878], *Swiecicki* [1884], *Marckwald* [1884]). Auch *Barger* und *Dale* (1907)⁴ kamen zur Schlussfolgerung, dass sowohl das kristalline Ergotin in als auch seine Salze nur schwach oder gar nicht auf die Gebärmutter einwirkten. *Tanret* konnte gut kristallisierende Salze des Ergotin ins herstellen, so z. B. das Laktat und das Sulfat. Die wässerigen Salzlösungen zeigten eine eigenartige Fluoreszenz, die er mit derjenigen der Chininsalze verglich. Als bemerkenswerte Eigenschaft des Ergotin ins bezeichnete er seine optische Aktivität, es drehte den polarisierten Lichtstrahl nach rechts.

Tanret (1890)⁸⁴ beschrieb ferner eine dem Cholesterin sehr nahe verwandte Substanz, das Ergosterin, das sich beim längeren Stehenlassen von Mutterkornöl in kleinen Nadeln daraus abschied. Im Jahre 1905⁸⁵ berichtete er von der Darstellung des Ergothioneins, einer schwefelhaltigen Verbindung mit basischem Charakter.

Erfolgreiche Studien an Mutterkorn hatte auch *Kobert* unternommen (1884)⁴⁵, der ebenfalls die Ansicht vertrat, dass ein Alkaloid die therapeutisch wirksame Substanz sein müsse. Er gewann sein Kornutin, indem er Mutterkornpulver mit 3 0/0iger Salzsäure mazerierte, das Filtrat mit Natriumkarbonat neutralisierte, eindampfte und den Rückstand mit Alkohol auszog. Nach Abdestillieren des Alkohols wurde mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht und anschliessend mit Essigsäureäthylester geschüttelt, wobei das Kornutin leicht in den Essigester überging. Zum Zwecke weiterer Reinigung wurde das Alkaloid dem Essigester mit zitronensäurehaltigem Wasser entzogen, die fast farblose, wässrige Lösung wieder alkalisch gemacht und erneut mit Essigester behandelt. Durch Eingiessen in viel wasserfreien Aether fiel das Kornutin unlöslich zu Boden. *Kobert* stellte auch einige wasserlösliche Salze dar, nämlich ein Tartrat, ein Zitrat, ein Laktat und ein Benzoat. Unter dem Einfluss von Feuchtigkeit und Licht zersetzten sich diese Salze wie auch die freie Base sehr rasch, und erlitten dabei eine beträchtliche Einbusse ihrer Wirksamkeit. *Bombelon* (1884)⁹ empfahl das phtalsäure Kornutin als besonders haltbar.

Kobert berichtete ferner von der Isolierung der Sphacelinsäure, eines giftigen Harzes, dessen Darstellung schon *Wiggers* (1831) gelungen war

(Ergotin). Er schrieb dieser Harzsäure grosse, pharmakologische Bedeutung zu, da er sie als Ursache der sogenannten typhösen Form der Mutterkornvergiftung betrachtete. Die freie Sphacelinsäure, — der Name stammt von der alten Bezeichnung für Mutterkorn, *Sphacelia segetum*, — konnte über ihr Natriumsalz als weissliches, in Wasser und verdünnten Mineralsäuren unlösliches Pulver gewonnen werden. In grossen Dosen erzeugte sie an Versuchstieren schwerste Vergiftungserscheinungen.

Der Zürcher Kantonsapotheker *Keller* (1896)⁴⁴ unternahm den Versuch, Kornutin nach den Angaben *Kobert's* darzustellen und eine entsprechende Bestimmungsmethode zur quantitativen Erfassung auszuarbeiten. Der Stoff, den er aber aus dem Mutterkorn herausholte und für Kornutin hielt, erwies sich als identisch mit dem Ergotin in von *Tanret*, das ja bekanntlich nur geringe physiologische Wirksamkeit besass. Da das *Keller'sche* Alkaloid sich bei der pharmakologischen Prüfung indifferent verhielt, teilte *Keller* die Ansicht *Tanret's*, dass das *Kobert'sche* Kornutin als ein Zersetzungsprodukt des Ergotinins zu betrachten sei. *Keller* behielt für sein Präparat die Bezeichnung Kornutin bei, so dass durch diese unglückliche Namengebung eine grosse Konfusion entstand, und in der Folge scharf unterschieden werden musste zwischen Kornutin *Kobert* und Kornutin *Keller*. Die englischen Forscher *Barger* und *Dale* (1906)³ hielten das Kornutin *Keller* für ein Gemisch von Ergotin in mit etwa 25 % Ergotoxin. *Keller* konnte auf Grund weiterer Versuche zeigen, dass sein Kornutin nach Säurebehandlung einen Körper ergab, der die charakteristischen Merkmale von Kornutin *Kobert* aufwies. Leider unterliess er eine sorgfältige, physiologische Prüfung seiner Präparate, so dass einzelne Autoren (*Kobert*, *Santesson* [1902]) seine Ergebnisse bezweifelten. Auch seine quantitative Bestimmungsmethode, die inzwischen Eingang in die schweizerische Pharmakopoe gefunden hatte, wurde angefochten durch *Santesson* (1902)⁷⁵, der es für unmöglich ansah, dass zwei Jahre lang aufbewahrtes Mutterkorn noch so beträchtliche Mengen Kornutin enthalten könne, wie die Analysenresultate nach *Keller* ergaben. Es herrschte nämlich allgemein die Auffassung, dass während längerer Zeit gelagertes Mutterkorn seine Wirksamkeit verliere.

Jacobj (1897)⁴⁰ beteiligte sich ebenfalls an der chemischen Erforschung des Mutterkorns. Er stellte zunächst einen stickstofffreien, harzartigen Körper dar, den er als Sphacelotoxin bezeichnete. *Jacobj* hielt ihn für reine Sphacelinsäure, verweigerte aber diesen von *Kobert* ein-

geführten Namen, da Sphacelotoxin keinen ausgesprochen sauren Charakter besitze. Es handelte sich hier um eine sehr unbeständige Substanz, die ohne Zersetzung nicht rein gewonnen werden konnte. Der Autor war der Meinung, Sphacelotoxin sei in der Droge angelagert an eine gelbe unwirksame Komponente, die er Ergochrysin nannte, und an ein kristallines Alkaloid, dem er den Namen Secalin gab. Diese zwei Verbindungen bezeichnete er als Chrysotoxin und Secalintoxin. *Jacobj* glaubte, dass die sauren Eigenschaften der Sphacelinsäure *Kobert* durch eine sekundär auftretende Säure, die Ergochrysin-säure, bedingt seien, von der er seine Präparate durch sorgfältige Reinigung befreit habe. Zur Prüfung im Tierversuch verwendete er das Natriumsalz des Chrysotoxins, das Spasmotin. Die Firma C. F. Boehringer & Söhne in Mannheim stellte dieses Produkt fabrikmässig her, gab aber nach einigen Jahren seine Fabrikation wieder auf, da die mit dem Spasmotin erzielten Ergebnisse unzuverlässig gewesen seien (*Bennecke* [1907]).

Allgemein herrschte immer noch die Ansicht vor, dass Alkaloide oder harzartige Substanzen mit alkaloidähnlichem Charakter für die typische Mutterkornwirkung, die Uteruskontraktion, verantwortlich seien. Einen kristallinen Körper von ganz anderer chemischer Beschaffenheit isolierte der Pharmakologe *Vahlen* (1905)⁹⁰ aus einem wässerigen Mutterkorn-extrakt. Er schrieb von dieser Substanz, die er Clavin nannte, sie sei ein reiner, einheitlicher Stoff, und zwar der einzige mit irgend einer Wirkung des Mutterkorns in Beziehung gebrachte Bestandteil der Droge, dessen Charakterisierung als chemisches Individuum vollkommen gelungen sei. Es handelte sich um eine stickstoffhaltige, leicht wasserlösliche Verbindung, deren Kristalle an Leucin erinnerten und die auch beim Erwärmen gleich wie Leucinkristalle reagierten. Im Tierversuch erwies sich Clavin als vollkommen ungiftig.

Van Slyke (1909)⁹¹ prüfte Clavin in der Form des von der Firma Merck, Darmstadt, in den Handel gebrachten Präparates. Er stellte fest, dass die Eigenschaften von Clavin fast identisch seien mit denjenigen eines Gemisches von Leucin und Valin. Der wichtigste Unterschied war der Schmelzpunkt. Der Autor schlug daher vor, es sollte ein Gemisch von Leucin und Valin physiologisch geprüft werden. Kurz nach *van Slyke's* Veröffentlichung meldeten *Barger* und *Dale* (1910)⁹, dass sie aus dem Clavin Leucin, Valin und Asparaginsäure gewinnen konnten. Sie waren auch der Auffassung, dass Clavin ausserdem noch Cholin enthalte.

In einer ausgezeichneten Arbeit berichtete der Apotheker *Kraft* (1906)⁴⁸ aus Brugg über seine Forschungsergebnisse. Einleitend würdigte er die Untersuchungen seiner Vorgänger. Er bewies als erster, dass die beiden Modifikationen des *Tanret'schen* Ergotinins, die kristalline und die amorphe Form, zwei chemisch verschiedene Substanzen sind. Für den kristallinen Stoff behielt er auch weiterhin den Namen Ergotin bei, während er das zweite Alkaloid als Hydroergotin bezeichnete. Zur Darstellung der Alkaloide verwendete *Kraft* einen aetherischen Auszug aus gepulvertem Mutterkorn, den er mit Weinsäurelösung behandelte. Nach Zusatz von Natriumbikarbonat bis zur alkalischen Reaktion wurden die Basen in Aether geschüttelt. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methylalkohol erfolgte eine weitgehende Reinigung, und über ihre Sulfate gelang die vollständige Trennung der beiden Alkaloide. Das kristalline Alkaloid erwies sich als identisch mit der längst bekannten *Tanret'schen* Substanz, während die amorphe Form als Hydrat des kristallinen Ergotinins erkannt wurde. *Kraft* konnte Hydroergotin auch durch blosses Stehenlassen einer essigsauen Lösung von Ergotin erhalten. Umgekehrt beobachtete er, dass aus einer konzentrierten, methylalkoholischen Hydroergotinlösung durch Erhitzen reichlich Ergotin abgeschieden wurde. *Kraft* berichtete auch von der Isolierung verschiedener Säuren, die sich teils als unwirksam erwiesen, teils nicht näher pharmakologisch untersucht wurden.

Während *Kraft* noch seinen Experimenten oblag, veröffentlichten *Barger* und *Dale* (1906)³ aus dem „Wellcome Physiological Research Laboratories“ ihre ersten Studien über Mutterkorn. Sie teilten die Darstellung einer kristallinen Base mit, die sie als kristallines Ergotin *Tanret* bezeichneten. Dieses Alkaloid bildete amorphe Salze, zeigte aber keine physiologische Wirkung. Ausserdem beschrieben sie ein dem Ergotin nahe verwandtes, amorphes Alkaloid, das kristalline Salze lieferte und daher rein gewonnen werden konnte. Für diese Substanz schlugen die Autoren, infolge Mangel an unzweideutiger Kenntnis seiner Beziehungen zum Ergotin, den Namen Ergotoxin vor. Die freie Base war, im Gegensatz zum Ergotin, löslich in verdünnter Natronlauge. *Barger* und seine Mitarbeiter untersuchten ein Muster von *Kraft's* Hydroergotin und fanden es identisch mit ihrem Ergotoxin. Sie waren aber der Meinung, dass der Name Hydroergotin zu verwerfen sei, da er auf einer irrtümlichen Auffassung der Beziehung zwischen den Mutterkornalkaloiden beruhe. Sie empfahlen die Bezeichnung Ergotoxin auch aus

dem Grunde, weil er jede Verwechslung mit Ergotinin ausschliesst und gleichzeitig andeutet, dass diese Base Giftwirkung besitzt. *Barger* und *Dale* (1906)² gewannen Ergotoxin, indem sie die alkalische Lösung, aus der sie Ergotinin bereits extrahiert hatten, neutralisierten, dann wieder alkalisch machten und mit Aether auszogen. Der Aetherrückstand wurde in 80 %igem Alkohol gelöst und mit einem leichten Ueberschuss an Phosphorsäure versetzt. Nach einigen Tagen bildeten sich schöne Kristalle von Ergotoxinphosphat. Durch Versetzen mit Natriumkarbonat bis zur alkalischen Reaktion konnte die freie Base gewonnen werden, vorerst allerdings nur in amorphem Zustande. Sie war optisch aktiv und drehte den polarisierten Lichtstrahl nach rechts. Erst viele Jahre später war es *Smith* und *Timmis* (1930) gelungen, Ergotoxin auch in kristalliner Form darzustellen, indem sie die Base durch schwächere Alkalien, wie Natriumbikarbonat oder Borax, in Freiheit setzten. Das kristalline Ergotoxin war stark linksdrehend, so dass angenommen wurde, der amorphe Zustand sei bedingt durch eine Verunreinigung mit dem rechtsdrehenden Ergotin, dessen Bildung durch starke Alkalien begünstigt wurde.

In Anlehnung an die Versuche *Vahlen's* (1905), der ein Aminosäurengemisch, das Clavin, als wirksame Komponente des Mutterkorns betrachtete, versuchte auch *Barger* (1909)⁵, Amine aus Mutterkornauszügen zu isolieren. Tyramin konnte er nur in sehr kleinen Mengen gewinnen, weil die komplizierte Arbeitsmethode beträchtliche Verluste verursachte. Der gleiche Autor stellte in Verbindung mit *Dale* Isoamylamin aus wässerigen Mutterkornextrakten her. Ein Jahr später gelang es den beiden Forschern (1910)⁶, aus dem „Ergotinum dialysatum *Wernich*“ ein weiteres, äusserst aktives Amin zu erhalten, nämlich das Histamin. Es konnte schon in ganz frischem Mutterkorn nachgewiesen werden, was im Gegensatz zur Ansicht stand, dass die Amine als Resultat der Tätigkeit von Bakterien aufgefasst werden müssten, indem Bakterien vorhandene Aminosäuren durch Decarboxylierung in die entsprechenden Amine überführten.

In mühevoller Arbeit isolierte *Ewins* (1914)²⁸ Acetylcholin. Die Trennung von Cholin, das in weit grösserer Menge vorhanden war, gestaltete sich sehr schwierig.

Die Mitteilung über die Entdeckung eines neuen Alkaloides, des Ergotamins, durch *Stoll* (1918)⁸⁰ überraschte die an der Mutterkornforschung interessierten Kreise sehr. Man hatte sich allmählich mit der

Ansicht vertraut gemacht, die verschiedenen Amine als die wirksamen Inhaltsstoffe des Mutterkorns zu betrachten. So verhielten sich die Kliniker dieser neuen Substanz gegenüber eher zurückhaltend und konnten sich nur zögernd zu ihrer Anwendung entschliessen. *Stoll* selbst schrieb seine Tat einem glücklichen Umstande zu, dass nämlich am Ende des ersten Weltkrieges im internationalen Handel kein Mutterkorn erhältlich war, und daher solches aus Zentraleuropa verarbeitet werden musste. Spätere Untersuchungen haben merkwürdigerweise ergeben, dass die übliche Handelsware aus Spanien und Russland hauptsächlich Alkaloide der Ergotoxingruppe, Mutterkorn aus Mitteleuropa jedoch reichlich die Wirkstoffe der Ergotamingruppe enthält. *Stoll's* Arbeitsmethode unterschied sich deutlich von denjenigen anderer Forscher. Dem gepulverten Mutterkorn wurde eine schwach saure Substanz, z. B. Aluminiumsulfat, beigemischt und die so vorbereitete Droge mit Benzol extrahiert. Während Farbstoffe, fettes Oel und andere saure und neutrale Körper ins Benzol übertraten, wurden die Alkaloide zurückgehalten. Die Extraktion der Droge mit Benzol erfolgte ein zweites Mal, nachdem Ammoniakgas bis zur alkalischen Reaktion eingeleitet worden war. Nach Einengen des Benzols konnte Ergotamin in fast reiner Form gewonnen werden. Wurde eine methylalkoholische Ergotaminlösung gekocht, so bildete sich Ergotaminin, die isomere, physiologisch aber unwirksame Form des Alkaloids. Bei näheren Untersuchungen ergab sich eine auffallende Ähnlichkeit zwischen beiden Stoffen einerseits und dem Ergotoxin und Ergotinin anderseits. In unablässiger Forscherarbeit widmeten sich *Stoll* und seine Mitarbeiter der Aufklärung dieser Beziehungen. Sie waren auch in entscheidender Weise an der Ermittlung der Konstitution der ungemein kompliziert gebauten Mutterkornalkaloide beteiligt. Die Strukturverhältnisse sind auch heute noch nicht restlos abgeklärt und bieten stets neuen Anreiz zu weiteren Forschungen.

Zusammenfassung

Obschon die frühesten chemischen Forschungen heutzutage wenig Interesse beanspruchen, ist es doch sehr anregend, die tastenden Untersuchungen zu verfolgen. Zahlreiche Forscher des frühen 19. Jahrhunderts wandten sich dem Mutterkorn zu, um seine giftigen Eigenschaften

aufzuklären und nach dem therapeutisch wertvollen Inhaltsstoff zu suchen. Sehr viele chemische Verbindungen wurden im Laufe der Jahre im Mutterkorn nachgewiesen, aber nur die stickstoffhaltigen Substanzen erregten medizinisches Interesse, da es sich nämlich gezeigt hatte, dass z. B. Fette und Harze nur dann sich als wirksam erwiesen, wenn sie durch wirksame stickstoffhaltige Stoffe verunreinigt waren. Allmählich unterschied man unter den stickstoffhaltigen Präparaten des Mutterkorns einerseits die Aminosäuren und deren Abbauprodukte, die Amine, und andererseits die spezifischen, hochmolekularen Alkaloide.

Während *Vauquelin* (1816) einfache chemische Vorprüfungen ausführte, bestand die Arbeit *Wiggers* (1831) in einer für die damalige Zeit ziemlich eingehenden Analyse. Als toxischen Bestandteil bezeichnete er ein Harz, über die Natur des therapeutischen Stoffes war er sich nicht klar. *Wenzell* (1864) sprach als erster von der Gewinnung von Alkaloiden, die er aber nur in amorphem Zustande isolieren konnte. Er betrachtete besonders das Ekbin als sehr uteruswirksam. *Wernich* und *Zweifel* (1875) wiederum bezeichneten als aktiven Inhaltsstoff eine wasserlösliche, stickstoffhaltige Säure. Zur gleichen Zeit teilte *Tanret* (1875) die Isolierung eines Alkaloides in kristalliner und amorpher Form mit, das er für das allein wirksame Prinzip des Mutterkorns hielt. Die aus der Mutterlauge des kristallinen Stoffes sich abscheidende amorphe Substanz untersuchte er nicht weiter, sondern betrachtete sie als identisch mit seinem kristallinen Ergotin. Er ahnte in keiner Weise, dass er eine hochwirksame Substanz in den Händen hielt, die erst rund dreissig Jahre später „entdeckt“ und deren Beziehung zum Ergotin aufgeklärt wurde. Sowohl *Dragendorff* als auch *Jacobj* (1897) beschrieben ein kristallines Alkaloid, das Pikrosklerotin resp. Secalin, das sich jedoch bei der pharmakologischen Prüfung als unwirksam erwies. Ihre chemischen Methoden zur Gewinnung des aktiven Prinzips waren für heutige Begriffe sicher unzulänglich. Die amphoteren Eigenschaften des Alkaloides und die Tatsache, dass seine Salze durch Elektrolyte ausgefällt werden, verursachten seine Adsorption an saure Substanzen. *Kobert* (1885) und *Jacobj* (1897) isolierten denn auch saure, aktive Stoffe (Sphacelinsäure, Chrysotoxin). Diese Präparate, die keine chemisch reinen Körper darstellten, verdankten ihre physiologische Aktivität der Anwesenheit eines Alkaloides, das sich als Hydrat des Ergotins erwies und das erstmals durch *Barger* und *Carr* (1906) in Form seiner kristallinen Salze gewonnen werden konnte. Es handelte sich um die gleiche Substanz, der *Tanret*

keine Beachtung geschenkt hatte. Fast gleichzeitig gelang auch *Kraft* (1906) die Darstellung dieses zweiten Alkaloides, das er als Hydroergotin in bezeichnete, da es sich nur durch ein Molekül Wasser vom Ergotin in unterschied. Er erkannte klar die Beziehung zwischen den beiden Alkaloiden, indem er ihre gegenseitige Umwandlung durchführen konnte. Merkwürdigerweise war diese Eigenschaft der Aufmerksamkeit *Tanret's* entgangen.

Da Mutterkorn so häufig Gegenstand chemischer Untersuchungen geworden ist, wurde seine Erforschung auch sehr eingehend betrieben. So konnten auch einige Stoffe von allgemeinem Interesse aufgefunden werden, nämlich sogenannte biogene Amine, die in grünen Pflanzen fehlen, dagegen auch in anderen Pilzarten vorzukommen pflegen. *Kraft* (1906) teilte sogar die Ansicht verschiedener Autoren, dass die physiologische Wirkung des Mutterkorns auf den Uterus nur der Anwesenheit von Aminen zuzuschreiben sei, während die Alkaloide sehr stark giftig und therapeutisch absolut wertlos seien. Mit grossem Interesse wurde daher die Mitteilung von *Stoll* (1918) aufgenommen, der von der Isolierung eines dritten Alkaloides, dem Ergotamin, berichtete. Seine gänzlich neue Arbeitsmethode gestattete es, das Alkaloid in sehr reiner Form darzustellen. Spätere Untersuchungen zeigten, dass es sich dabei um das erste kristalline, uteruswirksame Alkaloid gehandelt hatte, das je aus dem Mutterkorn gewonnen wurde. Denn das Ergotoxin von *Barger* und *Carr* (= Hydroergotin in *Kraft*) und das Ergotin in *Tanret* erwiesen sich als uneinheitliche Gemische wechselnder Zusammensetzung bestehend aus Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin, resp. ihren Isomeren. Diese Erkenntnis führt zur Auffassung, dass die wissenschaftliche Mutterkornforschung eigentlich erst mit der Entdeckung *Stoll's* begonnen hat, wobei allerdings den zahlreichen Arbeiten früherer Forscher grundlegende Bedeutung zukommt.

Pharmakologische und klinische Untersuchungen

Die frühesten Mitteilungen über Tierversuche mit Mutterkorn dienten nicht der Erforschung seiner medizinischen Wirkung, sondern dem Nachweis als Ursache des epidemischen Ergotismus. So berichtete *Dodart* (1676)²¹, dass *Tuillier* verschiedene Haustiere mit Mutterkorn gefüttert habe, die in der Folge an Vergiftungserscheinungen gestorben seien.

Andere Autoren (*Salerno* [1755], *Read* [1774]) gelang es, durch verschieden dosierte Fütterungsversuche typische Gangränbildungen an den Extremitäten, an den Ohren und am Hahnenkamm hervorzurufen, ohne dass dabei die Tiere zugrunde gingen.

Schleger (1772)⁷⁶ jedoch konnte in seinen Tierversuchen keine giftigen Eigenschaften des Mutterkorns nachweisen, was spätere Forscher den allzu kleinen Mutterkormengen zuschrieben.

In weit grösserem Masse wurden Tierexperimente durchgeführt, als zu Beginn des 19. Jahrhunderts die chemische Forschung einsetzte.

Wiggers (1831)⁹⁷ verabreichte sein Ergotin einem Hahn und beobachtete dabei heftige Konvulsionen, die schliesslich zum Tode des Tieres führten. Er schloss daraus, dass Ergotin toxisch sein müsse, und der therapeutisch wirksame Bestandteil wahrscheinlich im wässrigen Auszug zu suchen sei. Nach *Schroff* (1857)⁷⁷ bewirkte Ergotin beim Menschen starken Kopfschmerz, Pupillenerweiterung, Darmreizung und Verlangsamung des Pulses. Es traten also die wesentlichsten Symptome in Erscheinung, die nach Genuss von Mutterkorn beobachtet wurden.

Wright (1834)³⁹ stellte auf Grund klinischer Beobachtungen und zahlreicher Tierversuche an Hunden und Vögeln fest, dass das mit Aether extrahierte Oel den wirksamen Bestandteil enthalten müsse, und bestätigte damit die Resultate von *Hooker* (1834)³⁹, der mit Mutterkornöl an Versuchstieren eine starke Herabsetzung der Pulsfrequenz erzielte, verbunden mit einer deutlichen Vermehrung der Urinsekretion.

Parola (1844)⁶⁶ erblickte die wirksame Komponente in einem dem Mutterkornöl beigemischten Harz, das bei der Gewinnung als Verunreinigung ins Oel gelangt sei.

Arnal (1848)¹, der dem aetherischen Extrakt jede Wirkung absprach, schrieb die depressive Herzwirkung und auch den diuretischen Effekt dem wässerigen Auszug zu.

Wenzell (1864)⁹⁵ liess seine zwei amorphen Alkaloide leider nicht pharmakologisch prüfen. Durch eigene Tierexperimente gelangte er zur Ueberzeugung, dass Ekbolin uterine Kontraktionen auszulösen imstande sei, was später *Ganser* (1870)³² und *Hermann* (1871)³⁷ bestätigten, *Haudelin* (1871)³⁵ jedoch bestritt.

Dragendorff und *Podwysotszky* (1877)²³ prüften sowohl Ekbolin als auch Ergotin an Fröschen und erklärten die beiden Alkaloide als vollkommen unwirksam.

Wernich (1872)⁹⁶ schrieb die uteruskontrahierende Wirkung der wasserlöslichen Sklerotsäure zu. Am Frosch konnte er eine deutliche Kontraktion der Blutgefässe beobachten, während ein ätherisches Extrakt vollkommen wirkungslos war. Bei oraler Verabreichung erlitt die Sklerotsäure eine Zersetzung durch Magen- und Darmfermente, wodurch sie den grössten Teil ihrer Wirksamkeit einbüsste. An Säugetieren konnte nach subkutaner Injektion grösserer Dosen eine Lähmung des Rückenmarkes festgestellt werden, kleinere Dosen veranlassten ein starkes Absinken des Blutdruckes.

Zweifel (1875)¹⁰⁰ berichtete von ähnlichen Ergebnissen bei der Prüfung seiner Ergotinsäure an Fröschen.

Blumberg (1878)⁸ hatte es unternommen, das von *Dragendorff* isolierte Alkaloid Pikrosklerotin im Tierversuch zu prüfen. Das frisch dargestellte und frisch gelöste Pikrosklerotin erwies sich schon in ganz kleinen Dosen für Frösche als giftig, indem die Tiere rasch zugrunde gingen. Beim längeren Aufbewahren der Lösung verlor sie ihre Giftigkeit, die Lösung trübte sich, und es fiel ein harzartiges Zersetzungsprodukt aus.

Galippe und *Budin* (1878)³¹ beschäftigten sich mit dem Ergotin von *Tanret*. 30 mg verabreichten sie einem Hund auf subkutanem Wege, ohne irgend einen Effekt festzustellen. 80 mg dagegen erzeugten Brechen und Durchfall neben einem auffälligen Absinken der Körpertemperatur, und 105 mg führten sogar zum Tode.

Eulenburg (1883)²⁷ benützte die Gelegenheit, im klinischen Betriebe an zahlreichen Versuchspersonen die Wirkungen der subkutanen Ergo-

tinininjektionen zu studieren. Er verwendete ein von der Firma Gehe in den Handel gebrachtes Präparat, das Ergotinium citricum solutum. Nachgeburtsblutungen wurden zum Teil günstig beeinflusst, im allgemeinen jedoch waren die Resultate unterschiedlich, was wohl dem Umstand zuzuschreiben ist, dass einzelne verwendete Präparate nur kristallines Ergotinin enthielten, während andere Mischungen von kristallinem und amorphem Ergotinin darstellten.

Marckwald (1884)⁵⁹ konnte in seinen Versuchen mit Ergotinin keine Uteruskontraktionen hervorrufen.

Kehrer (1908)¹² prüfte mehrere Mutterkornpräparate am überlebenden Katzenuterus. Er erklärte das Ergotin *Tanret* als ein recht gut wirkendes Präparat. Leider ist aus seinen Angaben nicht ersichtlich, ob er die kristalline oder amorphe Form oder gar Gemische beider Substanzen für seine Versuche verwendet hatte.

Kobert (1884)¹⁵ beschrieb die pharmakologischen Eigenschaften des Kornutins auf Grund zahlreicher Tierexperimente. Es bewirkte vorübergehende Blutdrucksteigerung, Brechdurchfall, Muskelsteifigkeit, Krämpfe und eine Verlangsamung der Herzaktion, hervorgerufen durch Vagusreizung. Schon in kleinen Dosen beschleunigte es die Geburt, wenn sich das Versuchstier am Ende der Gravidität befand. *Kobert* veranlasste daher eine eingehende klinische Prüfung seines Präparates, über deren Resultate *Erhard* (1886)²⁶ Bericht erstattete. Kornutin wurde bei auftretender Wehenschwäche während des Geburtsaktes in Dosen von 5 mg peroral verabreicht. In den meisten Fällen traten heftige Wehen auf, so dass das Kind mit grosser Vehemenz nach aussen befördert wurde. Allerdings wurden zweimal Totgeburten beobachtet, wahrscheinlich als Folge der allzu starken Wehentätigkeit.

Lewitzki (1887)⁵⁵ befasste sich ebenfalls mit den klinischen Verwendungsmöglichkeiten des Kornutins. Er bestätigte zunächst alle die von *Kobert* an Tieren beschriebenen Symptome. Er pflichtete der Ansicht bei, dass die durch Kornutin hervorgerufenen Bewegungen des Uterus durch Reizung des entsprechenden im Lendenmark gelegenen Zentrums zustande kommen. Ueber die Natur der Bewegungen führte er aus, dass es sich um wirkliche rhythmische Kontraktionen handle und nicht um den so gefürchteten Tetanus uteri, der von einzelnen Autoren für die Misserfolge *Erhard's* verantwortlich gemacht worden sei. Auf Grund seiner klinischen Erfahrungen empfahl er Kornutin als sicher wirkendes Mittel zur Anregung der Wehentätigkeit sowohl während als auch nach der Geburt

bei mangelnder Kontraktion der Gebärmutter. Zur Stillung der Blutungen nach Abort und bei Menorrhagien konnte er seine hervorragenden Eigenschaften nicht genug betonen.

Streng (1888)⁸¹ wies am Menschen eine beträchtliche Gefäßverengerung nach, eine Erscheinung, auf die *Kobert* schon in seinen Tierversuchen aufmerksam gemacht hatte.

Ueberschaer (1897)⁸⁹ vermittelte einen wertvollen Bericht über die vortreffliche Wirkung des Kornutins an Hand eines Beobachtungsmaterials von über 800 Geburten. In den meisten Fällen hatte sich dieses Medikament in geradezu glänzender Weise bewährt.

Weniger günstig lauteten die Befunde, die *Ludwig* und *Savor* (1895)⁵⁸ in ihren Experimenten mit Kornutin erhielten. Am Hahnenkamm konnten sie nicht die charakteristischen Veränderungen beobachten, und hauptsächlich waren ihre klinischen Resultate enttäuschend. Wahrscheinlich unterlagen die flüssigen Mutterkornpräparate der Zersetzung durch Mikroorganismen, und büssten so ihre volle Wirksamkeit ein (*Leopold* [1887]⁵⁴).

Palm (1902)⁶⁵ erreichte mit 0,005 mg Kornutin eine deutliche Bläue des Hahnenkamms, und beobachtete ausgesprochene Dyspnoe, jedoch keine Konvulsionen. Er war der Meinung, dass die krampferzeugende Wirkung einem zufällig vorhandenen Stoff zuzuschreiben sei, der nicht unbedingt in allen nach der *Kobert'schen* Methode dargestellten Mutterkornpräparaten anwesend zu sein brauche.

Kobert selbst war beunruhigt über die widersprechenden Veröffentlichungen. Er gab schliesslich die Erklärung ab, dass es sich wahrscheinlich um aktive und inaktive Formen des Kornutins handeln müsse.

Im Laufe seiner pharmakologischen Versuche prüfte *Kobert* auch die Ergotinsäure *Zweifel's*. Nach subkutaner Injektion verursachte sie Lähmungen, aber kein Blauwerden des Hahnenkamms. Sie war ohne Einfluss auf den graviden Uterus von Katzen, Hunden und Kaninchen. Peroral war sie vollkommen wirkungslos entweder infolge mangelhafter Resorption oder Zerstörung im Magen-Darmkanal. Ganz anders wirkte die *Kobert'sche* Sphacelinsäure. Schon in kleinen Dosen rief sie an graviden Säugetieren Abort hervor. Die Gebärmutter reagierte mit tetanischen Kontraktionen, und zwar auch diejenige nicht gravider Tiere. Eine starke Kontraktion der Blutgefässe war ebenfalls zu beobachten. Ganz besonders empfindlich reagierte der Hahnenkamm durch Blaufärbung, so dass *Kobert* den Hahnenkammtest zum Nachweis der

Sphacelinsäure einführte. Die mit Sphacelinsäure vergifteten Tiere boten schwere anatomische Veränderungen dar, die als Entzündung des Magen-Darmkanals, als multiple kleine Blutaustritte aus den Gefässen und brandiges Absterben peripherer Organteile imponierten. Gewisse Autoren bezeichneten als Ursache dieser Erscheinungen ausgedehnte Hyalinbildung in den Gefässen. Da aber nicht alle beobachteten Vergiftungssymptome der Hyalinbildung zugeschrieben werden konnten, suchte *Krysinski* (1886) ⁵⁰ auf Veranlassung *Kobert's* nach weiteren schädigenden Einflüssen. Zahlreiche Tierversuche an Vögeln und Säugetieren lieferten ihm den Beweis, dass die mit der Sphacelinsäure oder ihren Salzen in Berührung gelangten Organe ihre normale Resistenz gegen äussere Schädlichkeiten verloren haben. So konnte z. B. das geschädigte Darmepithel die Durchwanderung der Bakterien nicht mehr verhindern, was zum Krankheitsbild der intestinalen Sepsis führte, die *Kobert* als typhösen Ergotismus bezeichnet hatte.

Santesson (1902) ⁷⁵ stellte mit dem Kornutin *Keller* Versuche an Fröschen an. Dosen bis zu 20 mg verursachten keine Konvulsionen. An trächtigen Kaninchen konnte auch keine Uteruswirkung beobachtet werden. Beim Hahn vermochten 5 mg intravenös eine deutliche Blutdrucksteigerung hervorzurufen, 15–25 mg führten eine Entfärbung des Hahnenkammes herbei.

Dohme und *Crawford* (1902) ²² untersuchten verschiedene Substanzen aus dem *Keller'schen* Arbeitsgang. Sie fanden in der alkalischen Aetherausschüttlung den Stoff, der das Blauwerden des Hahnenkammes verursachte, während der Rückstand in dieser Beziehung wirkungslos war. Sie machten darauf aufmerksam, dass neben den Alkaloiden andere Körper, wie basische Amine, für die Wirkung verantwortlich seien.

Jacobj (1897) ⁴⁰ suchte die Wirkung seiner aus dem Mutterkorn isolierten Substanzen in eigenen Tierexperimenten zu ergründen. Dazu verwendete er das Natriumsalz des Chrysotoxins, Spasmotin genannt. An trächtigen Tieren konnte er uterine Kontraktionen feststellen, gefolgt von Abort, aber ohne toxische Nebenerscheinungen. Secalintoxin erwies sich als ungefähr viermal so wirksam wie Spasmotin, es unterschied sich vom Chrysotoxin nur durch die Intensität seiner Wirkung.

Palm (1902) ⁶⁵ unterzog das Spasmotin einer klinischen Prüfung. Nach Verabreichung in der Austreibungsperiode sah er stets prompte und regelmässige Kontraktionen der Gebärmutter ohne störende Nebenwirkungen.

Kuridinowski (1904)⁵¹ war der gleichen Meinung wie *Kobert*, dass nämlich sphacelinsäurehaltige Präparate tetanische Krämpfe hervorriefen. Da ja auch Chrysotoxin Sphacelotoxin (= Sphacelinsäure) enthielt, warnte er eindringlich vor dessen klinischer Anwendung.

Vahlen (1905)⁹⁰ beobachtete mit seinem Clavin am trächtigen Uterus von Kaninchen, Katzen und Hunden nach intravenöser Applikation das Auftreten rhythmischer Kontraktionen. Seine Befunde wurden durch klinische Resultate bestätigt. So äusserte sich der bekannte Basler Geburtshelfer *A. Labhardt* (1906)⁵² sehr lobend über das neue Präparat. *Barger* und *Dale* (1906)³ untersuchten im Tierexperiment mehrere käufliche Clavinpräparate sowie ein nach den Angaben *Vahlen's* selbst hergestelltes Clavin. Sie fanden überhaupt keine physiologische Wirkung weder am Uterus noch sonst an irgend einem Organ. Auch *Kehrer* (1908)⁴² stimmte mit seinen Versuchen am überlebenden Katzenuterus den Angaben von *Barger* und *Dale* zu, indem er Clavin als fast die einzige Mutterkornsubstanz bezeichnete, die auf die Gebärmutter gar keinen Einfluss ausübte.

Wichtige Studien über physiologische Eigenschaften einiger Mutterkornbestandteile veröffentlichte *Dale* (1906)¹⁷. Als Versuchspräparate dienten ihm Chrysotoxin (*Jacobj*) und Sphacelinsäure (*Kobert*). Nach intravenöser Chrysotoxininjektion beobachtete er die von *Sollmann* und *Brown* (1905) entdeckte vasomotorische Umkehrwirkung (sog. Adrenalinumkehr).

Der Apotheker *Kraft* (1906)⁴⁸ liess seine Alkaloide durch den Basler Pharmakologen *Jaquet* prüfen. Ergotin wurde in Eisessig gelöst und, mit Wasser verdünnt, einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Nach 24 Stunden starb das Tier an den Symptomen einer aufsteigenden Lähmung, Abort trat jedoch nicht ein. Hydroergotin wurde ebenfalls in Eisessig gelöst und nach Neutralisation mit Natronlauge einem Hahn eingespritzt. Das Tier zeigte einen deutlich blauen Kamm und starb am nächsten Tag. Die gleiche Dosis rief an einem trächtigen Meerschweinchen heftige Krämpfe hervor. Nach zwei Tagen wurde dem gleichen Tier die doppelte Dosis verabreicht, worauf Muskelzuckungen und grosse motorische Unruhe auftraten. 4 Tage später kam es zur Geburt unreifer Tiere. Grössere Dosen lösten an trächtigen Tieren klonische Krämpfe aus, verbunden mit heftigen Wehen, wobei der Uterus bei der Palpation äusserst empfindlich reagierte. Die Tiere starben am nächsten Tage, ohne geworfen zu haben. Die geschilderten Ergebnisse schienen nicht zu

überzeugen, dass die beiden Alkaloide Ergotinin und Hydroergotinin therapeutisch verwendbare Substanzen darstellten, vielmehr traten echte Vergiftungssymptome in Erscheinung. Die Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel liess vermuten, dass die Wirkungen nicht den Substanzen selbst, sondern eher deren Spaltprodukten, verursacht durch die erwähnten Lösungsmittel, zuzuschreiben sind. *Kraft* selbst fasste das Resultat folgendermassen zusammen: „Aus diesen Tierexperimenten geht in unzweideutiger Weise hervor, dass den beiden Alkaloiden die therapeutisch verwertete Wirkung des Mutterkorns, den Uterus zu Kontraktionen anzuregen und dadurch abortiv und hämostyptisch auf denselben einzuwirken, durchaus abgeht. Dagegen sind die beiden nahe verwandten Alkaloide Krampfgifte, welche in mässiger Dosis den Tod der Versuchstiere durch Lähmungen verursachen. Auch die in toxikologischer Richtung so wichtige und interessante gangränbildende Wirkung ist auf die Alkaloide, speziell auf das Hydroergotinin zu beziehen, (Ergotinin wurde auf diese Eigenschaft nicht geprüft), so dass die Alkaloide also gerade nur die schädlichen und unerwünschten Nebenwirkungen des Mutterkorns bedingen.“ *Kraft* glaubte, dass die abortive Wirkung einerseits und die krampf- und gangränerzeugende Eigenschaft anderseits verschiedenen Substanzen zuzuschreiben seien. Im Gegensatz dazu hatten andere Autoren (z. B. *Kobert, Jacobj*) ja gerade die Gangränbildung am Hahnenkamm als Wertmesser für die therapeutische Wirkung ihrer Präparate herangezogen. Aus seinen Ueberlegungen zog *Kraft* den Schluss, dass die abortiv wirkende Substanz des Mutterkorns wasserlöslich und ätherunlöslich sein müsse, und weder Basen — noch Säure — noch Phenolcharakter besitzen dürfe. Ergotinin als auch Hydroergotinin betrachtete er als therapeutisch nutzlos und bezeichnete sie als „krampf- und gangrän-erzeugende Gifte“, die bei der Darstellung von Mutterkornpräparaten sorgfältigst zu entfernen seien. Beim Abschluss seiner Untersuchungen hatte *Kraft* Gelegenheit, die soeben erschienene Publikation *Vahlen's* zu studieren. Er fügte deshalb seiner Arbeit noch bei, dass er im Clavin mit seiner spezifisch wehen-erregenden Wirkung eine Bestätigung seiner Ansicht sehe, dass niemals die Alkaloide die Träger der therapeutischen Mutterkornwirkung sein könnten.

Barger und *Dale* bezweifelten die Beweiskraft der durch *Kraft* mitgeteilten Ergebnisse. Sie beanstandeten die geringe Zahl der Experimente sowie die ausschliessliche Verwendung von Nagetieren, deren Organe mit glatter Muskulatur bezüglich der Alkaloide besonders unempfindlich

seien. Sie erachteten es durchaus nicht als erwiesen, dass dem Hydroergotinin jegliche uteruskontrahierende Wirkung abzusprechen sei.

Dale (1907) ¹⁷ prüfte auf Veranlassung *Barger's* dessen Ergotoxin an einer grossen Anzahl von Versuchstieren, wie Fröschen, Hühnern, Kaninchen und Katzen. In grossen Dosen verursachte dieses Alkaloid Ataxie, Dyspnoe, Speichelfluss, gastrointestinale Reizungen und Gangrän, ferner übte es eine ausgesprochen konstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefässe und des Uterus aus und rief Konvulsionen hervor.

Barger und *Dale* (1907) ⁴ erhielten mit wässerigen Mutterkornextrakten eine verhältnismässig starke Blutdrucksteigerung, obschon ja nur kleinste Spuren der wasserunlöslichen Alkaloide anwesend sein konnten. Sie (1909) ⁵ konnten nachweisen, dass die blutdrucksteigernde Wirkung dem Tyramin und in geringem Masse auch dem Isoamylamin zuzuschreiben ist. Der Effekt dieser Stoffe auf den Uterus war im Tierversuch unterschiedlich. *Dale* beobachtete am isolierten Katzenuterus keine Kontraktionen, während *Guggenheim* (1912) ³⁴ am Meerschweinchenuterus sogar mit starken Verdünnungen rhythmische Bewegungen feststellte.

Clark (1910) ¹⁶ berichtete von klinischen Versuchen mit Tyramin. Peroral rief es an gesunden Personen einen leichten Blutdruckanstieg hervor, nach Injektionen trat die Wirkung prompt und verstärkt in Erscheinung. Allerdings schien der Gehalt an Tyramin in flüssigen Mutterkornextrakten zu gering, um praktische Bedeutung zu erlangen.

Als eine Substanz von ausserordentlich starker physiologischer Wirksamkeit erwies sich das Histamin, das *Barger* und *Dale* (1910) ⁶ zum ersten Male aus dem Ergotinum dialysatum *Wernich* isolieren konnten. *Dale* und *Laidlaw* (1910) ¹⁸ fanden, dass durch intravenöse Injektionen von 0,5 mg Meerschweinchen regelmässig getötet wurden. In sehr grossen Verdünnungen vermag Histamin am Meerschweinchenuterus noch Kontraktionen auszulösen. Als weitere Eigenschaft des Histamins bezeichneten sie seine Fähigkeit, den Blutdruck herabzusetzen durch Erweiterung der Kapillaren, während die Arterien kontrahiert blieben.

Kehrer (1912) ⁴³ erprobte das Histamin auch in klinischen Versuchen. Es traten jedoch heftige Krämpfe und Cyanose in Erscheinung, so dass er eindringlich vor seinem Gebrauche warnte.

Jaeger (1913) ⁴¹ schlug vor, für geburtshilfliche Zwecke eine Mischung von Tyramin und Histamin, die unter dem Namen Tenosin im Handel erhältlich war, zu verwenden. Klinische Prüfungen ergaben jedoch ein

allzu rasches Abklingen der wehenerregenden Wirkung, wodurch seine Eignung als Wehenmittel in Frage gestellt wurde (*Rübsamen* [1912]⁷⁴).

Das von *Stoll* (1918)⁸⁰ isolierte Ergotamin verhielt sich nach *Dale* und *Spiro* (1922)¹⁰ bei der pharmakologischen Prüfung gleich wie Ergotoxin. *Rothlin* (1923)⁷³ bestätigte diese Auffassung in Hinsicht auf die adrenolytische Wirkung; hingegen wies er später nach, dass Ergotamin das Atemzentrum weniger beeinträchtigt als Ergobasin. Zahlreiche pharmakologische und klinische Arbeiten über Ergotamin trugen dazu bei, dass die bahnbrechenden, chemischen Untersuchungen von *Stoll* zu einer wissenschaftlich fundierten Mutterkorntherapie führten.

Zusammenfassung

Die frühesten Tierexperimente dienten der Feststellung, ob Mutterkorn als Ursache des Ergotismus in Betracht zu ziehen sei. Beim Einsetzen der chemischen Forschung wurden auch vermehrte Tierversuche durchgeführt. Teils wurden die isolierten Substanzen von ihren Entdeckern selbst am Tier und Menschen geprüft, teils unternahmen wissenschaftlich interessierte Aerzte die pharmakologischen Untersuchungen. Die dabei erzielten Resultate waren häufig recht widersprechend, was nicht nur der Unreinheit der untersuchten Stoffe zuzuschreiben ist, sondern ebenso sehr der mangelhaften Prüfungstechnik. Beim aufmerksamen Studium der Untersuchungsberichte fallen oft die geringe Anzahl der Tierversuche auf sowie die ungeeignet erscheinende Applikationsart. Wenn z. B. ein Autor sein Präparat in Eisessig gelöst einem Versuchstier subkutan einspritzt und dabei Konvulsionen und Tod beobachtet, so kann nicht nur die geprüfte Substanz, sondern auch das verwendete Lösungsmittel für die auftretenden Symptome verantwortlich gemacht werden. *Kobert* und seine Schüler waren mit der Einführung des sogenannten Hahnenkammtestes auch nicht sehr erfolgreich. Die Gefässwirkung wurde ebenfalls durch mikroskopische Beobachtung durchsichtiger Froschteile studiert. Auch das Verhalten der Retinagefäße diente zur Wertbestimmung von Mutterkornpräparaten. Um sich ein Bild über die Einwirkung auf den Uterus zu machen, wurde anfänglich einfach durch Bauchschnitt am Versuchstier der Uterus sichtbar gemacht. Bei diesem Vorgehen können Uteruskontraktionen auch durch Bewegungen oder Sauerstoffmangel hervorgerufen werden.

Unbedingt zuverlässige pharmakologische Angaben teilte als erster *Dale* (1906) mit. Seine fundamentalen Untersuchungen an Chrysotoxin und später (1907) an Ergotoxin besitzen auch heute noch völlige Gültigkeit. Die von *Sollmann* und *Brown* (1905) entdeckte und von *Dale* bestätigte und bekannt gemachte „Adrenalinumkehr“ weckte das Interesse der Pharmakologen. Man erblickte im Ergotoxin und später auch im Ergotamin einen typischen Vertreter eines im Sinne der Sympathikus-hemmung wirkenden Systemgiftes. Diese Eigenschaft gestattete es, die spezifischen Alkaloide des Mutterkorns auch neben anderen Basen nachzuweisen. Dies ist von grosser Bedeutung, weil die Mutterkornextrakte sehr viele unspezifische Basen enthalten, die, soweit sie überhaupt pharmakologisch aktiv sind, auch mehr oder weniger stark den Uterus kontrahieren.

Dale stellte die adrenalin-antagonistische Wirkung von Mutterkornpräparaten im Blutdruckversuch an der decerebrierten Katze fest. Durch Prüfung am überlebenden Katzen- und Meerschweinchenuterus gelang *Kehrer* (1908) eine genaue Wertbestimmung, auch lieferte diese Methode als erste brauchbare Vergleichswerte.

Die Bedeutung der biogenen Amine für die Mutterkornwirkung ist während langer Zeit überschätzt worden. Für die orale Verabreichung, die in der therapeutischen Anwendung eine grosse Rolle spielt, kommt keinem der Amine eine wesentliche Wirkung zu. Für die Injektionstherapie wäre in erster Linie der Effekt des Histamins zu berücksichtigen. Tyramin, das übrigens von *Stoll* in seinen Nachuntersuchungen nicht mehr gefunden werden konnte, ist wohl nicht genügend wirksam, um in den geringen Mengen, in denen es nachgewiesen werden konnte, die Uterus- und Gefässwirkungen der Mutterkornpräparate in entscheidender Weise zu beeinflussen. Der Effekt des Histamins setzt am Uterus sofort ein im Gegensatz zu den spezifischen Alkaloiden, die erst nach einer gewissen Zeit den Höhepunkt ihrer Wirkung erreichen. Daher ist die Gegenwart des Histamins für die Mutterkornwirkung nicht völlig belanglos. Dazu kommt, dass Histamin unter physiologischen Bedingungen auf die Blutgefässe dilatierend wirkt und so der blutdrucksteigernden Komponente der Alkaloide die Wage hält. Vom pharmakologischen Standpunkt aus gibt man jedoch den reinen Alkaloiden den Vorzug, weil eine genaue Dosierung nur in diesem Falle möglich ist, und nur für diese die für Mutterkorn charakteristische, langanhaltende Wirkung auf den Uterus zutrifft.

Zeittafel zur Geschichte der Mutterkornforschung bis zum Jahre 1918

Chemische Bestandteile	Pharmakologische Wirkung
1816 <i>Vauquelin</i> : isolierte gelb gefärbte, alkohollösliche Substanz, fettes Oel, freie Säure, stickstoffhaltige Substanz, freies Ammoniak.	
1817 <i>Pettenkofer</i> : erhielt ähnliche Stoffe wie <i>Vauquelin</i> , dazu noch phosphorsaures Morphin!	
1831 <i>Wiggers</i> : gewann fettes Oel, wasserunlösliches Ergotin, wasserlösliches Pflanzen-Osmazom.	Ergotin bewirkte am Hahn heftige Konvulsionen, die zum Tode führten.
1836 <i>Oost</i> : empfahl ätherisches Mutterkornextrakt, das hauptsächlich aus fettem Oel bestand.	
1840	<i>Wright</i> : erklärte Mutterkornöl als wirksames Präparat.
1842 <i>Bonjean</i> : brachte ein durch Alkoholbehandlung gereinigtes, wässriges Extrakt in den Handel.	wirkte blutstillend, uterus- kontrahierend.
1844	<i>Parola</i> : erblickte in einem dem Mutterkornöl beigemengten Harz den wirksamen Bestandteil.
1848	<i>Arnal</i> : hielt Mutterkornöl für vollkommen unwirksam.
1852 <i>Winckler</i> : beschrieb flüchtige Base, Secalin.	
1858 <i>Mitscherlich</i> : isolierte einen Zucker, nannte ihn Mykose.	

-
- | | | |
|------|--|---|
| 1864 | <i>Wenzell</i> : stellte flüchtige Säure her, Ergotsäure, ferner 2 amorphe Alkaloide, Ekbolin und Ergotin. | erklärte Ekbolin für uteruswirksam. |
| 1869 | <i>Ludwig</i> : gewann aus dem fetten Oel Cholesterin. | |
| 1871 | | <i>Haudelin</i> : betrachtete die <i>Wenzell</i> -schen Alkaloide für unwirksam. |
| 1872 | <i>Wernich</i> : bezeichnete eine wasserlösliche Säure als wirksam, Sklerotsäure, reichlich im Ergotinum dialysatum. | Sklerotsäure bewirkte am Frosch Kontraktion der Blutgefässe. |
| 1875 | <i>Zweifel</i> : reinigte die Sklerotsäure, nannte sie Ergotinsäure. | erhielt mit der Ergotinsäure ähnliche Resultate wie Wernich mit seiner Sklerotsäure. |
| 1875 | <i>Tanret</i> : isolierte Ergotin in kristalliner und amorpher Form. | |
| 1877 | <i>Dragendorff</i> : reinigte die wasserlösliche Säure durch Dialyse, nannte sie Sklerotinsäure, stellte einige Farbstoffe her, ferner ein Alkaloid, Pikrosklerotin. | erzielte bei der Prüfung der Alkaloide von <i>Wenzell</i> keine Wirkung. |
| 1878 | | <p><i>Blumberg</i>: hielt auf Grund von Tierversuchen Ekbolin für identisch mit Ergotin. Frisch dargestelltes Pikrosklerotin erwies sich für Frösche als giftig.</p> <p><i>Galippe</i> und <i>Budin</i>: erhielten mit kleinen Dosen Ergotin <i>Tanret</i> keine Wirkung, mit grossen Dosen Vergiftungserscheinungen.</p> |
| 1883 | | <i>Eulenburg</i> : erzielte mit Ergotin unterschiedliche Resultate, was er auf die Unreinheit des Präparates zurückführte. |
| 1884 | | <p><i>Denzel</i>: prüfte selbst hergestelltes Ekbolin am Menschen, und beobachtete keinerlei Wirkung, dagegen unangenehme Nebenerscheinungen.</p> <p><i>Marckwald</i>: beobachtete nach Ergotin keine Uteruskontraktionen.</p> |

- 1885 *Kobert*: isolierte das Alkaloid Kornutin, ferner ein giftiges Harz, die Sphacelinsäure.
- 1886 *Erhard*: teilte klinische Erfahrungen mit Kornutin als Wehenmittel mit, es rief nach Dosen von 5 mg sehr starke Wehen hervor.
- 1887 *Lewitzki*: empfahl Kornutin als sicher wirkendes Wehenmittel.
- 1888 *Streng*: Kornutin erzeugte am Menschen beträchtliche Gefäßverengung.
- 1890 *Tanret*: stellte Ergosterin dar.
- 1895 *Ludwig und Savor*: klinische Resultate mit Kornutin waren enttäuschend.
- 1896 *Keller*: wollte Kornutin *Kobert* herstellen, erhielt aber eine mit Ergotin *Tanret* identische Substanz, die er gleichwohl Kornutin nannte.
- 1897 *Jacobj*: stellte Sphacelotoxin dar, nach seiner Meinung sollte es in der Droge als Chrysotoxin in Verbindung mit Ergochrysin, und als Secalintoxin mit Secalin gekoppelt, vorhanden sein.
- 1902 *Ueberschaer*: berichtete von der vorzüglichen Wirkung des Kornutin *Kobert* bei über 800 Geburten.
- Jacobj*: Natriumsalz des Chrysotoxin = Spasmotin erzeugte an trächtigen Tieren Abort ohne toxische Erscheinungen, Secalintoxin war etwa 4 mal so wirksam wie Spasmotin.
- Palm*: erzielte in der Austreibungsperiode mit Spasmotin stets prompte Wirkung.
- Santesson*: erklärte Kornutin *Keller* im Versuch an Fröschen als wirkungslos.
- Dohme und Crawford*: untersuchten verschiedene Substanzen aus *Keller's* Arbeitsgang, glaubten, Amine seien für Uteruswirkung verantwortlich.

- 1904 *Kurdinowski*: warnte vor sphacelin-säurehaltigen Präparaten, wie Chrysotoxin, da sie tetanische Krämpfe verursachten.
- 1905 *Vahlen*: isolierte Clavin, eine stickstoffhaltige, leicht wasserlösliche Substanz. An trächtigen Hunden und Katzen erzeugte Clavin rhythmische Uteruskontraktionen, erwies sich als ungiftig.
- 1906 *Barger und Carr*: gewannen Ergotinin und Ergotoxin. *Barger und Dale*: fanden im Tierversuch Clavin vollkommen unwirksam. *Kraft*: konnte Ergotinin und Hydroergotinin darstellen, letzteres erwies sich als identisch mit Ergotoxin. *Labhardt*: äusserte sich lobend über Clavin. *Kraft*: erklärte seine Alkaloide nach den Prüfungen durch *Jaquet* als krampferzeugende Gifte.
- 1906 *Barger und Dale*: stellten Chrysotoxin und Clavin nach Angaben der Autoren her. *Dale*: beobachtete die sogenannte Adrenalinumkehr nach intravenöser Chrysotoxininjektion. Clavin fand er im Tierversuch wirkungslos.
- 1907 *Dale*: prüfte *Barger's* Ergotoxin an zahlreichen Versuchstieren, stellte Speichelfluss, Dyspnoe, konstriktorische Wirkung auf glatte Muskulatur fest. *Barger und Dale*: bemerkten, dass wässrige Mutterkornauszüge starke Blutdrucksteigerung hervorriefen.
- 1908 *Kehrer*: untersuchte die Wirkung mehrerer Mutterkornpräparate am isolierten, überlebenden Katzenuterus, Ergotinin Tanret erklärte er für gut wirkend, Spasmotin ebenfalls, dem Clavin sprach er jede Wirkung ab.
- 1909 *van Slyke*: untersuchte Clavin auf chemischem Wege, hielt es für ein Gemisch von Leucin und Valin. *Barger*: isolierte aus wässrigen Mutterkornauszügen Tyramin, zusammen mit *Dale* auch Isoamylamin. *Barger und Dale*: schrieben blutdrucksteigernde Wirkung dem Tyramin zu.

- 1910 *Barger und Dale*: gewannen aus dem Ergotinum dialysatum *Wernich* das Histamin.
- Dale und Laidlaw*: fanden mit Histamin Herabsetzung des Blutdruckes.
Clark: berichtete von klinischen Versuchen mit Tyramin, seine Wirkung war nur flüchtig.
- 1910 *Barger und Dale*: zerlegten Clavin in Leuzin, Valin und Asparaginsäure.
- 1912 *Kehrer*: untersuchte Histamin in klinischen Versuchen und warnte eindringlich vor dessen Anwendung.
- 1913 *Jaeger*: empfahl für geburtshilfliche Zwecke eine Mischung von Tyramin und Histamin, als Tenosin im Handel.
- 1914 *Ewans*: isolierte Acetylcholin.
- 1918 *Stoll*: entdeckte das Alkaloid Ergotamin.
- 1922 *Dale und Spiro*: fanden, dass Ergotamin bei der pharmakologischen Prüfung gleich reagiere wie Ergotoxin.
- 1923 *Rothlin*: bestätigte die Ansicht von *Dale und Spiro*, fand jedoch später, dass Ergotamin das Atemzentrum weniger beeinträchtigt als Ergobasin.

Allgemeine Literatur- und Quellenangaben

- Barger*: Ergot and Ergotism, London, 1931.
- Bennecke*: Der heutige Stand der Mutterkornfrage, Arch. f. Gynäkol. **38**, 669, 1907.
- Brütting*: Die Mutterkornforschung, ihre geschichtliche Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der neuesten Ergebnisse, Dissertation Erlangen 1937.
- Chaumartin*: Le Mal des Ardents et le feu Saint-Antoine, Vienne-la-Romaine, 1946.
- Crawford*: A review of the chemical work done of the active principle of ergot, Am. J. of. Pharmacy, **4**, 147, 1911.
- Etzrodt*: Das Mutterkorn, Dissertation Würzburg 1838.
- Henry*: The Plant Alkaloids, London, 1939.
- Kobert*: Zur Geschichte des Mutterkorns, Historische Studien aus dem pharmakolog. Institut Dorpat, Halle a. S. 1889.
- Kobert*: Secale cornutum, Real-Enzyklopädie d. gesamt. Pharmazie Bd. XI, 259, 1908.
- Møller*: Pharmakologie, Basel 1947.
- Schelenz*: Geschichte der Pharmazie, Berlin 1904.
- Stoll*: Altes und Neues über Mutterkorn, Mitt. Berner Naturf. Ges. Bern 1943.
- Tschirch*: Hundert Jahre Mutterkornforschung, Schweiz. Apoth. Ztg. **60**, 321, 1917.
- Tschirch*: Handbuch der Pharmakognosie, Leipzig, Bd. **3**, 139, 1923.

Spezielles Literaturverzeichnis

- ¹ *Arnal*: Mém. acad. nat. de médecine, **14**, 408, 1849.
- ² *Barger & Carr*: Chem. News. **94**, 89, 1906.
- ³ *Barger & Dale*: Archiv d. Pharmazie, **244**, 550, 1906.
- ⁴ *Barger & Dale*: Biochem. J., **2**, 240, 1907.
- ⁵ *Barger & Dale*: Proc. Physiol. Soc. J. Physiol. **38**, 1909.
- ⁶ *Barger & Dale*: J. Physiol. **41**, 19, 1910.
- ⁷ *Bauhin*: Phytopinax, Basileae, 1596.
- ⁸ *Blumberg*: Diss. Dorpat, 1878.
- ⁹ *Bombelon*: Archiv d. Pharmazie, **22**, 2, 1884.
- ¹⁰ *Bonjean*: Traité théorique et pratique de l'ergot de seigle, 1842, Paris.
- ¹¹ *Breslauer Sammlung*: Annalium physico-medicor., Breslau, 1717.
- ¹² *Brunner*: Miscellanea curiosa medico-physica Academ. nat. Francofurti 1695.

- ¹³ *Buchheim:* Arch. exp. Path. Pharmacol. **3**, 1, 1874.
- ¹⁴ *Buchheim:* Buchner's neues Repertorium für Pharm. **25**, 426, 1874.
- ¹⁵ *Chaumartin:* Le Mal des Ardents et le feu Saint-Antoine, Vienne-la-Romaine, 1946.
- ¹⁶ *Clark:* Biochem. J. **5**, 236, 1910.
- ¹⁷ *Dale:* J. Physiol. **34**, 163, 1906.
- ¹⁸ *Dale & Laidlow:* J. Physiol. **41**, 318, 1910.
- ¹⁹ *Dale & Spiro:* Arch. exp. Path. Pharmacol. **95**, 337, 1922.
- ²⁰ *Desgranges:* Nouv. J. de méd. chir. et pharm. **1**, 54, 1818.
- ²¹ *Dodart:* Journ. des Savans, 1676.
- ²² *Dohme & Crawford:* Proc. Am. Pharm. Assoc. **50**, 479, 1902.
- ²³ *Dragendorff & Podwyssotzki:* Arch. exp. Path. Pharmacolog. **6**, 153, 1877.
- ²⁴ *Duhamel:* Mém. de l'Acad. royale des Sciences, Paris, 528, 1748.
- ²⁵ *Ehlers:* Ignis sacer et Sancti Antonii, Kopenhagen, 1895.
- ²⁶ *Ehrhard:* Zentralbl. f. Gynäkol. **20**, 1886.
- ²⁷ *Eulenburg:* Deutsch. med. Wochenschr. **9**, 637, 1883.
- ²⁸ *Ewins:* Biochem. J. **8**, 44, 1914.
- ²⁹ *Fée:* Mém. sur l'ergot de seigle... Strasbourg, 1843.
- ³⁰ *Fuchs:* Hecker's wissensch. Annal. d. gesamt. Heilk. **28**, 1, 1834.
- ³¹ *Galippe & Budin:* Gaz. méd. de Paris, **7**, 150, 1878.
- ³² *Ganser:* Arch. d. Pharmazie, **191**, 195, 1870.
- ³³ *Geoffroy:* Mém. Acad. royale d. Sciences, 207, 1711.
- ³⁴ *Guggenheim:* Therap. Monatshefte, **26**, 1912.
- ³⁵ *Haudelin:* Diss. Dorpat, 1871.
- ³⁶ *Hecker:* Geschichte d. neueren Heilkunde, Berlin, 287, 1839.
- ³⁷ *Hermann:* Neues Repert. f. Pharmazie, **20**, 283, 1871.
- ³⁸ *Heusinger:* Diss. Marburg, 1856.
- ³⁹ *Hooker:* Boston Med. und Surg. J. **10**, 298, 1834.
- ⁴⁰ *Jacobj:* Arch. exp. Path. Pharmacol. **39**, 85, 1897.
- ⁴¹ *Jaeger:* Münch. med. Wochenschr. **60**, 1714, 1913.
- ⁴² *Kehrer:* Arch. exp. Path. Pharmacol. **58**, 366, 1908.
- ⁴³ *Kehrer:* Münch. med. Wochenschr. **59**, 1831, 1912.
- ⁴⁴ *Keller:* Schweiz. Wochenschr. f. Chem. und Pharm., **34**, 65, 1896.
- ⁴⁵ *Kobert:* Arch. exp. Path. Pharmacol. **18**, 316, 1884.
- ⁴⁶ *Kobert:* Hist. Stud. aus d. Pharmak. Inst. Dorpat, Halle a. S. 1889.
- ⁴⁷ *Köhler:* Medizinal-Pflanzen-Atlas, 1887.
- ⁴⁸ *Kraft:* Arch. d. Pharmazie, **244**, 336, 1906.
- ⁴⁹ *Kühn:* Vierteljahresschr. f. prakt. Pharm., **14**, 8, 1865.
- ⁵⁰ *Krysinski:* Path. und krit. Beitr. z. Mutterkornfr. Jena, 1886.
- ⁵¹ *Kurdinowski:* Physiol. Centralbl. **18**, 3, 1904.
- ⁵² *Labhardt:* Münch. med. Wochenschr. **3**, 107, 1906.
- ⁵³ *Léveillé:* Mém. soc. Linnéenne d. Paris, **5**, 565, 1827.
- ⁵⁴ *Leopold:* Diss. Würzburg, 1887.
- ⁵⁵ *Lewitzki:* Diss. Petersburg, 1887.
- ⁵⁶ *Lonicer:* Kräuterbuch, Frankfurt a. M. 1582.

- 57 *Ludwig:* Arch. d. Pharmazie, **187**, 36, 1869.
- 58 *Ludwig & Savor:* Wiener klin. Wochenschr. **8**, 395, 1895.
- 59 *Marckwald:* Arch. f. Anat. und Physiol. 434, 1884.
- 60 *Meulenhoff:* Nederl. Tijdschr. v. Pharm. 1901.
- 61 *Mjoen:* Arch. d. Pharmazie, **234**, 278, 1896.
- 62 *Mitscherlich:* Annal. d. Chemie, **106**, 15, 1858.
- 63 *Møller:* Pharmakologie, Basel, 340, 1947.
- 64 *Oost:* Annal. d. méd. Belge 1836.
- 65 *Palm:* Arch. f. Gynäkol. **67**, 654, 1902.
- 66 *Parola:* Annal. univ. di med. **109**, 1, 1844.
- 67 *Perret:* Bull. gén. de thérap. **102**, 202, 1882.
- 68 *Pettenkofer:* Repert. f. Pharm. **3**, 65, 1817.
- 69 *Prescott:* Dissertation on the Natural History 1813.
- 70 *Quekett:* Trans. Linnean. Soc. **18**, 453, 1841.
- 71 *Read:* Traité du seigle ergoté.... Strasbourg 1771.
- 72 *Ronsseus:* Epistolae medicinal. Francofurti 1590.
- 73 *Rothlin:* Arch. internat. d. Pharmacod. et de Thér. **27**, 459, 1923.
- 74 *Rübsamen:* Münch. med. Wochenschr. **68**, 328, 1921.
- 75 *Santesson:* Skand. Arch. f. Physiol. **13**, 107, 1902.
- 76 *Schleger:* Versuch m. Mutterkorn, Cassel, 1772.
- 77 *Schroff:* Lehrb. d. Pharmakol. Wien, 1857.
- 78 *Stäger:* Bot. Ztg. **61**, 111, 1903.
- 79 *Stearns:* Medical Repository of New York, **5**, 308, 1808.
- 80 *Stoll:* Schweiz. Pat. Nr. 79879, 1918.
- 81 *Streng:* Diss. Giessen, 1888.
- 82 *Swialtowsky:* St. Petersburg. med. Woch. Juli 1880.
- 83 *Tanret:* C. R. Acad. d. Sciences, **81**, 896, 1875.
- 84 *Tanret:* Ann. d. Chim. et de Phys. **20**, 289, 1890.
- 85 *Tanret:* Ann. d. Chim. et de Phys. **18**, 114, 1909.
- 86 *Taube:* Die Geschichte d. Kribelkrankheit, Göttingen, 1782.
- 87 *Thalius:* Sylva Hercynia, Francofurti, 1588.
- 88 *Tulasne:* Annal. de sciences nat. Botan. **20**, 5, 1853.
- 89 *Ueberschaer:* Diss. Breslau, 1897.
- 90 *Vahlen:* Arch. f. exp. Path. Pharmacol. **55**, 131, 1905.
- 91 *Van Slyke:* J. Pharm. exp. Thér. **1**, 265, 1909.
- 92 *Vauquelin:* Ann. Chim. Phys., **3**, 337, 1816.
- 93 *Villeneuve:* Mém. histor. sur l'emploi du seigle ergoté... Paris, 1827.
- 94 *Vogel:* Schutzschrift für das Mutterkorn, Göttingen, 1771.
- 95 *Wenzell:* Am. J. of Pharm. **36**, 193, 1864.
- 96 *Wernich:* Virchows Arch. f. path. Anat. u. Phys. **56**, 505, 1872.
- 97 *Wiggers:* Preisschrift über d. Mutterkorn, Göttingen, 1831.
- 98 *Winckler:* Jahrb. f. prakt. Pharm., **25**, 175, 1852.
- 99 *Wright:* Edinburgh Med. & Surg. J. **54**, 51, 1840.
- 100 *Zweifel:* Arch. exp. Path. Pharmacol. **4**, 387, 1875.

